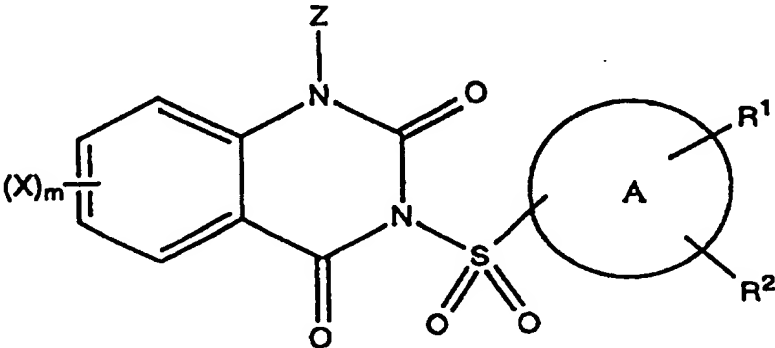




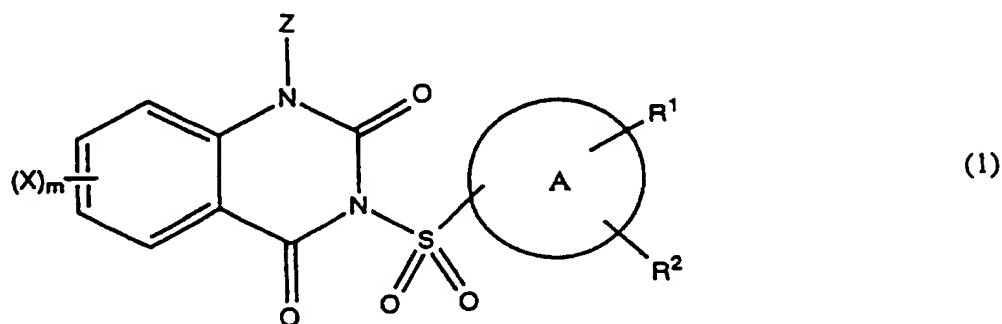
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 C07D 239/96, A61K 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/11941</p> <p>(43) 国際公開日 1997年4月3日(03.04.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02830</p> <p>(22) 国際出願日 1996年9月27日(27.09.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/285437 1995年9月28日(28.09.95) JP 特願平8/116557 1996年5月10日(10.05.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 深見治一(FUKAMI, Harukazu)[JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院嶋出在家町36 Kyoto, (JP) 伊藤彰子(ITO, Akiko)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市東太田1-1-2-828 Osaka, (JP) 庭田信二郎(NIWATA, Shinjiro)[JP/JP] 〒569 大阪府高槻市上土室3-19, E08-102 Osaka, (JP) 角谷佐紀(KAKUTANI, Saki)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市総持寺1-1-37-403 Osaka, (JP)</p>		<p>角田元男(SUMIDA, Motoo)[JP/JP] 〒611 京都府宇治市伊勢田町毛語100 Kyoto, (JP) 木曾良信(KISO, Yoshinobu)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市下中条町12-18-105 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 育和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES AND USE THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 キナゾリン誘導体およびその用途</p> <p style="text-align: right;">correspond to US 5,814,631</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Quinazoline derivatives represented by general formula (1) or pharmacologically acceptable salts thereof, and chymase inhibitors and preventives/remedies for cardiac and circulatory diseases caused by abnormal overproduction of AngII, each containing the same as the active ingredient.</p>		

(57) 要約

式 (1) :



で示されるキナゾリン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩並びにそれらを有効成分とするキマーゼ阻害剤及び、Ang II産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LT	リトアニア	RS	セルビア共和国
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	MC	モナコ	SS	ス威士スランド
BB	バルバドス	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MK	マケドニア	SI	スロベニア
BJ	ベナン	GN	ギニア	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	UA	ウクライナ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CC	カナダ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	モザンビーク	UG	ウガンダ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	US	米国
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KR	韓国	NL	オランダ	VN	ベトナム
CN	中国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CD	コンゴ共和国	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	LU	ルクセンブルグ	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

明 細 書

キナゾリン誘導体およびその用途

技術分野

本発明は、キナゾリン誘導体を有効成分とする医薬、アンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤およびキマーゼ阻害剤並びに前記医薬として有用な新規なキナゾリン誘導体に関する。

背景技術

レニン-アンジオテンシン系は、生体の血圧を調節する機構の一つであり、生体内で生合成されたアンジオテンシノーゲンから腎臓の酵素であるレニンによって、アンジオテンシンI（以下、Ang Iと略す）が切り出され、さらにC末端の2アミノ酸残基が遊離してアンジオテンシンII（以下、Ang IIと略す）となり、このAng IIが末梢血管の収縮および交感神経を興奮させることにより、血圧上昇作用を示すと考えられている。従って、Ang IIは血圧を維持する重要な物質ではあるが、その産生の異常昂進は、高血圧や心不全の発症につながると考えられている。このような観点から、Ang IからAng IIに変換する酵素〔アンジオテンシン変換酵素（以下、ACEと略す）〕と高血圧症を初めとする心臓・循環器疾患との関連が注目され、種々のACE阻害剤が抗高血圧薬および抗心不全薬として開発されてきた。

また、最近になって、Ang IIが、末梢血管の収縮や交感神経を刺激する作用の他に、細胞増殖促進作用を有することが明らかになってきた。例えば、ナフティランらは、ラット血管平滑筋培養細胞を

用いて、Ang IIが血管平滑筋の増殖に重要な役割を果たしていることを示した（Hypertension 13巻、706 - 711 頁、1989年参照）。これらの事実から、Ang IIは、心筋細胞、間質細胞、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に対して成長因子として働き、硬化性血管病変に伴う血管内狭窄、経皮的冠状動脈形成術（以下、PTCAと略す）施行後の血管再狭窄、動脈硬化、末梢循環障害や、糖尿病および非糖尿病における腎障害、心筋梗塞後の心室構造の再構築（リモデリング）と呼ばれる病態の進展に深く関わっていることが明らかになってきた。

このような知見に基づき、Ang IIの細胞増殖促進作用をACE 阻害剤で抑制することにより、これらの疾患を予防・治療する試みが種々行われてきた。例えばヨーロッパでは、ACE 阻害剤シラザプリルのPTCA施行後の血管再狭窄に対する予防効果が、プラセボを対照として無作為多施設共同研究で評価された。しかし、この臨床試験では、シラザプリルとプラセボとの間に統計学的な有意差は認められず、PTCA施行後の血管再狭窄防止におけるシラザプリルの有効性は確認できなかった（Circulation 86巻1号、100 - 110 頁、1992参照）。

前記臨床試験の成績は、ヒトには、ACE が関与しないAng II生成経路が存在することを示唆している。実際、奥西らはイヌ、サルおよびヒトの動脈組織中に、Ang IからAng IIを生成するACE 以外の酵素を確認している（J. Hypertension 2巻、277 頁、1984年およびBiochem. Biophys. Res. Commun. , 149巻、1186頁、1987年参照）。この酵素はセリンプロテアーゼに属するキマーゼと称される酵素であり、ACE よりも効率良く高選択的にAng IをAng IIに変換する。この酵素の酵素活性はキモスタチンによって阻害されるが、ACE 阻害剤では抑制されない。即ち、ヒトにおいてはAng IIを生成す

る経路として、ACE 阻害剤で阻害されるACE 経路と、ACE 阻害剤によって阻害されないキマーゼ経路の2通りが存在し、上記の臨床試験では、ACE 阻害剤によりACE 経路を阻害してもキマーゼ経路が依然として機能していたため、十分な臨床効果が得られなかったものと考えられる。

一方、浦田らは、ヒト心臓からキマーゼを精製し、心臓や血管で産生されるAng II量の7～8割が、キマーゼ経路によるものであることを示した(J. Biol. Chem. 265巻 22348 - 22357 頁、1990年参照)。即ち、この報告は、Ang II産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療には、ACE よりもむしろキマーゼを阻害することが重要であり、キマーゼ阻害剤の心臓・循環器系疾患への応用を示唆するものである。

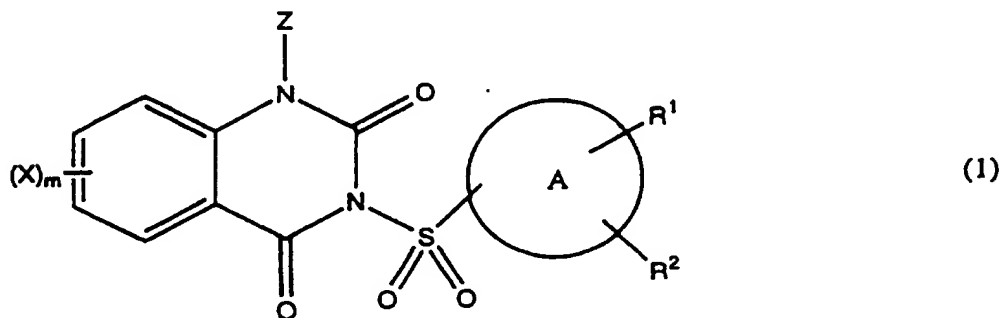
現在、キマーゼに対する阻害剤としては、蛋白質である大豆由来トリプシン阻害剤および α -アンチトリプシン、ペプチド誘導体であるキモスタチン、非可逆的阻害剤であるフェニルメチルスルフォニルフルオリド等が知られているが、蛋白質である大豆由来トリプシン阻害剤および α -アンチトリプシンの臨床応用は、實際上不可能であり、キモスタチンは生体内でのペプチド結合が容易に分解されるため実用化は困難であり、非可逆的阻害剤はその非選択性のため、臨床応用は不可能と考えられている。即ち、現在までに臨床的に応用可能なキマーゼ阻害剤は見出されておらず、Ang II生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に結びつく、臨床応用可能なキマーゼ阻害剤の開発が待たれているのが現状である。

発明の開示

従って、本発明は、上記課題を解決するために、浦田らの方法（

文献既述) によって精製したヒト心臓キマーゼの阻害活性を指標に鋭意合成展開を行なって、キマーゼを阻害することができると共に、さらに、Ang II産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤として有用な化合物を開発することを目的とする。

本発明に従えば、式(1)



(式中、環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピロール環またはピラゾール環を示し、mは、0、1または2を示し、

Xは水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基を示すか、またはXはその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

R¹ および R² は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群か

ら選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基を示すか、または環 A がベンゼン環の場合、 R^1 および R^2 はその置換するベンゼン環と一緒になってナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

Z は、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 2 ～ 5 のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリアルカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬、Ang II 産生の異常昂進に起因する心臓、循環器系疾患の予防・治療剤並びにキマーゼ阻害剤が提供される。

発明を実施するための最良の形態

一般式 (1) において、X で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。X で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基および n-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、sec-ブチル基および t-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。X で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基の低級アルコ

キシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および*n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および*tert*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。Xで示される炭素数7～12のアラルキルオキシ基の例としてはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基等が例示され、好ましくはベンジルオキシ基が例示される。

R¹ または R² で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。R¹ または R² で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および*n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および*tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。R¹ または R² で示される炭素数1～4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基の炭素数1～4の低級アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基および*n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および*tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。R¹ または R² で示される、ハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選

ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基のアルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および *n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および *tert*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示され、置換基となるハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示され、置換基となる炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基の炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。

Z で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。Z で示される炭素数 2 ～ 5 のアルケニル基の例としてはアリル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基等が例示される。

Z で示される置換されていてもよいアラルキル基のアラルキル基の例としては、炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基、好ましくはベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルエチル基が例示される。置換されていてもよいアラルキル基の好ましい置換基の例としては、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、1

級アミンでアミド化されているカルボニル基、カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基、および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基が例示される。前記炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシルの低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。1 級アミンでアミド化されているカルボニル基の 1 級アミンの例としては、好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、カルボキシルメチルアミン等の鎖状またはカルボキシル基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミン、アニリン、ナフチルアミン等の単環または多環の芳香族炭化水素基を有するアミン、アミノピリジン、アミノピロール等の芳香族複素環基を有するアミンが例示される。カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基のカルボン酸の例としては、ピバル酸、こはく酸等の好ましくは炭素数 2～5 の脂肪族モノカルボン酸または脂肪族ジカルボン酸が例示され、アミノ酸の例としては、*L*-アスパラギン酸、 α -*O*-*tert*-ブチル-*N*-*tert*-ブトキシカルボニル-*L*-アスパラギン酸等のカルボキシル基がエステル化されていてもよくアミノ基がアミド化されていてもよいアミノ酸が例示される。低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基の例としては、グアニジノ基、2、3-ビス-*tert*-ブトキシカルボニルグアニジノ基等の、好ましくは炭素数 2～5 の低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基が例示される。

Z で示される置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基の芳香族複素環アルキル基の例としては、2-チエニルメチル基、2-

チエニルエチル基等のチエニルアルキル基、2-フルフリルメチル基、2-フルフリルエチル基等のフルフリルアルキル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、4-ピリジリエチル基等のピリジルアルキル基、5-ピリミジニルメチル基等のピリミジニルアルキル基、2-ピラジニルメチル基等のピラジニルアルキル基、3-ピリダジニルメチル基等のピリダジニルアルキル基、5-テトラゾリルメチル基等のテトラゾリルアルキル基、4-イソチアゾリルメチル基、5-イソチアゾリルメチル基等のイソチアゾリルアルキル基、5-チアゾリルメチル基等のチアゾリルアルキル基、5-オキサゾリルメチル基等のオキサゾリルアルキル基、及び4-イソオキサゾリルメチル基、5-イソオキサゾリルメチル基等のイソオキサゾリルアルキル基が例示される。置換されていてもよい複素環アルキル基の好ましい置換基の例としては、メチル基、エチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基および、カルボキシルメチル基、カルボキシリエチル基等の炭素数1~4のカルボキシル低級アルキル基が例示される。

Zで示される炭素数1~4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。

Zで示される1級または2級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の1級アミンの例としては、好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、カルボキシルメチルアミン等の鎖状もしくはカルボキシル基で置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキルアミン、シクロヘキシルアミン等の単環式飽和炭化水素基を有するアミン、アニリン、ベンジルア

ミン、ナフチルアミン等の単環または多環の芳香族炭化水素基を有するアミン、およびアミノピリジン、アミノメチルピリジン、アミノピロール、アミノピリミジン、アミノインドール、アミノキノリン等の芳香族複素環基を有するアミンが例示され、該芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を有するアミンはその環上に、

- 1) 水酸基、
- 2) 基-OP(O)(OH)₂
- 3) アミノ基、
- 4) オキシ基、
- 5) ハロゲン原子、
- 6) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、
- 7) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基で置換されていてもよい、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および*t*-ブトキシ基等の直鎖または分岐の炭素数1~4の低級アルコキシ基、または、
- 8) メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の直鎖または分岐の置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキル基、等の置換基を1またはそれ以上有していてもよく、更に、前記8)の置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキル基の好ましい置換基としては、
 - a) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、

b) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されたカルボキシル基で *N*-置換されていてもよいピペラジニル基、

c) モルホリノ基、

d) カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基

が例示される。前記 d) のカルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基のカルボン酸の例としてはピバル酸、こはく酸等の好ましくは炭素数 2～5 の脂肪族モノカルボン酸または脂肪族ジカルボン酸が例示され、アミノ酸の例としては *L*-アスパラギン酸、 α -*O*-*t*-ブチル-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*L*-アスパラギン酸、 β -*O*-*t*-ブチル-*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*L*-アスパラギン酸等のカルボキシル基がエステル化されていてもよくアミノ基がアミド化されていてもよいアミノ酸が例示される。また、芳香族複素環基を有するアミンはその環上の窒素原子が、メチル基、エチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはカルボキシルメチル基、酢酸 *t*-ブチル基等のエステル化されていてもよいカルボキシル低級アルキル基で置換されていてもよい。

Zで示される 1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の 2 級アミンの例としては、ジメチルアミン、ジエチルアミン等のジ低級アルキルアミンが例示される。Zで示される 1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の環状アミンの例としては、ピロリジン、ピペリジンが例示される。

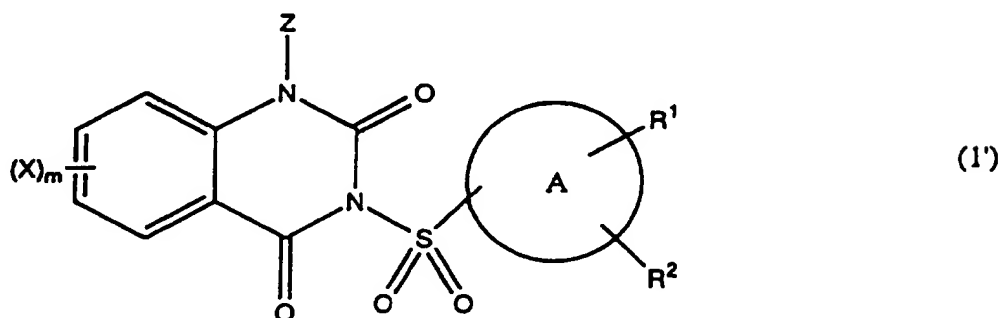
Zで示される置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基のアリールカルボニルメチル基の例としてはフェニルカルボニルメチル基、ナフチルカルボニルメチル基が例示され、好ましい置換基

の例としては、水酸基、ニトロ基、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等のハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および*t*-ブトキシ基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルコキシ基が例示される。

Zで示される置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基のアラルキルオキシメチル基の例としてはベンジルオキシメチル基、フェネチルオキシメチル基、ナフチルエチルオキシメチル基等の好ましくは炭素数8～13のアラルキルオキシメチル基が例示され、好ましい置換基の例としては、水酸基、ニトロ基、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等のハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および*t*-ブトキシ基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルコキシ基が例示される。

また、薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸塩および硝酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩およびカリウム塩等のアルカリ金属塩が例示される。

また、本発明は、前記医薬、キマーゼ阻害剤、アンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤として有用な、一般式(1')：



(式中、環 A はベンゼン環、ピリジン環、ピロール環またはピラゾール環を示し、m は、0、1 または 2 を示し、

X は水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、炭素数 7～12 のアラルキルオキシ基を示すか、または X はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

R¹ および R² は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基を示すか、または R¹ および R² はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

Zは、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1級または2級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示し、

環Aがベンゼン環を示し、Zが水素原子を示し、mが0を示す場合、R¹ およびR² は同時に水素原子を示さず、環Aがベンゼン環を示し、Zが水素原子を示し、mが0を示し、R¹ またはR² の一方が水素原子を示す場合、R¹ またはR² の他方はメチル基または塩素原子を示さず、環Aがベンゼン環を示し、Zが水素原子を示し、mが1を示し、R¹ およびR² が同時に水素原子を示す場合、Xは塩素原子を示さない。)

で表される新規なキナゾリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩を提供する。

一般式(1')において、Xで示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。Xで示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。Xで示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基の低級アル

コキシ基の例としては、-メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および*n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および*tert*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルコキシ基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。Xで示される炭素数7~12のアラルキルオキシ基の例としてはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基等が例示され、好ましくはベンジルオキシ基が例示される。

R¹ または R² で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。R¹ または R² で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および*n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および*tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。R¹ または R² で示される炭素数1~4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基の炭素数1~4の低級アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基および*n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および*tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。R¹ または R² で示される、ハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数1~4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選

ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基のアルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および *n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および *tert*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示され、置換基となるハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示され、置換基となる炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基の炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。

Z で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。Z で示される炭素数 2 ～ 5 のアルケニル基の例としてはアリル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基等が例示される。

Z で示される置換されていてもよいアラルキル基のアラルキル基の例としては、炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基、好ましくはベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルエチル基が例示される。置換されていてもよいアラルキル基の好ましい置換基の例としては、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、1

級アミンでアミド化されているカルボニル基、カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基、および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基が例示される。前記炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *tert*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。1級アミンでアミド化されているカルボニル基の 1級アミンの例としては、好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、カルボキシメチルアミン等の鎖状またはカルボキシ基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミン、アニリン、ナフチルアミン等の単環または多環の芳香族炭化水素基を有するアミン、アミノピリジン、アミノピロール等の芳香族複素環基を有するアミンが例示される。カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基のカルボン酸の例としては、ピバル酸、こはく酸等の好ましくは炭素数 2～5 の脂肪族モノカルボン酸または脂肪族ジカルボン酸が例示され、アミノ酸の例としては、*L*-アスパラギン酸、 α -*O*-*tert*-ブチル-*N*-*tert*-ブトキシカルボニル-*L*-アスパラギン酸等のカルボキシ基がエステル化されていてもよくアミノ基がアミド化されていてもよいアミノ酸が例示される。低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基の例としては、グアニジノ基、2、3-ビス-*tert*-ブトキシカルボニルグアニジノ基等の、好ましくは炭素数 2～5 の低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基が例示される。

Zで示される置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基の芳香族複素環アルキル基の例としては、2-チエニルメチル基、2-

チエニルエチル基等のチエニルアルキル基、2-フルフリルメチル基、2-フルフリルエチル基等のフルフリルアルキル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、4-ピリジリエチル基等のピリジルアルキル基、5-ピリミジニルメチル基等のピリミジニルアルキル基、2-ピラジニルメチル基等のピラジニルアルキル基、3-ピリダジニルメチル基等のピリダジニルアルキル基、5-テトラゾリルメチル基等のテトラゾリルアルキル基、4-イソチアゾリルメチル基、5-イソチアゾリルメチル基等のイソチアゾリルアルキル基、5-チアゾリルメチル基等のチアゾリルアルキル基、5-オキサゾリルメチル基等のオキサゾリルアルキル基、及び4-イソオキサゾリルメチル基、5-イソオキサゾリルメチル基等のイソオキサゾリルアルキル基が例示される。置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基の好ましい置換基の例としては、メチル基、エチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基および、カルボキシルメチル基、カルボキシルエチル基等の炭素数1~4カルボキシル低級アルキル基が例示される。

Zで示される炭素数1~4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。

Zで示される1級または2級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の1級アミンの例としては、好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、カルボキシルメチルアミン等の鎖状もしくはカルボキシル基で置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキルアミン、シクロヘキシルアミン等の単環式飽和炭化水素基を有するアミン、アニリン、ベンジルア

ミン、ナフチルアミン等の単環または多環の芳香族炭化水素基を有するアミン、およびアミノピリジン、アミノメチルピリジン、アミノピロール、アミノピリミジン、アミノインドール、アミノキノリン等の芳香族複素環基を有するアミンが例示され、該芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を有するアミンはその環上に、

- 1) 水酸基、
- 2) 基- $\text{OPO}(\text{OH})_2$
- 3) アミノ基、
- 4) オキシ基、
- 5) ハロゲン原子、
- 6) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、
- 7) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基で置換されていてもよい、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および*t*-ブトキシ基等の直鎖または分岐の炭素数1~4の低級アルコキシ基、または、
- 8) メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の直鎖または分岐の置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキル基、等の置換基を1またはそれ以上有していてもよく、更に、前記8)の置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキル基の好ましい置換基としては、
 - a) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、

b) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されたカルボキシル基でN-置換されていてもよいピペラジニル基、

c) モルホリノ基、

d) カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基

が例示される。前記 d) のカルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基のカルボン酸の例としてはピバル酸、こはく酸等の好ましくは炭素数 2～5 の脂肪族モノカルボン酸または脂肪族ジカルボン酸が例示され、アミノ酸の例としてはL-アスパラギン酸、 α -O-*t*-ブチル-N-*t*-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸、 β -O-*t*-ブチル-N-*t*-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸等のカルボキシル基がエステル化されていてもよくアミノ基がアミド化されていてもよいアミノ酸が例示される。また、芳香族複素環基を有するアミンはその環上の窒素原子が、メチル基、エチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはカルボキシルメチル基、酢酸*t*-ブチル基等のエステル化されていてもよいカルボキシル低級アルキル基で置換されていてもよい。

Zで示される 1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の 2 級アミンの例としては、ジメチルアミン、ジエチルアミン等のジ低級アルキルアミンが例示される。Zで示される 1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の環状アミンの例としては、ピロリジン、ピペリジンが例示される。

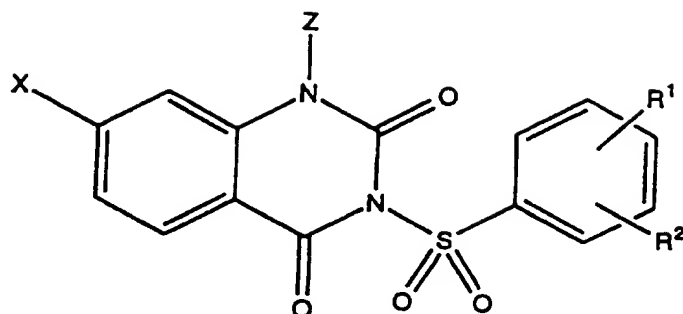
Zで示される置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基のアリールカルボニルメチル基の例としてはフェニルカルボニルメチル基、ナフチルカルボニルメチル基が例示され、好ましい置換基

の例としては、水酸基、ニトロ基、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等のハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および*t*-ブトキシ基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルコキシ基が例示される。

Zで示される置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基のアラルキルオキシメチル基の例としてはベンジルオキシメチル基、フェネチルオキシメチル基、ナフチルエチルオキシメチル基等の好ましくは炭素数8～13のアラルキルオキシメチル基が例示され、好ましい置換基の例としては、水酸基、ニトロ基、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等のハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および*t*-ブトキシ基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルコキシ基が例示される。

また、薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸塩および硝酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩およびカリウム塩等のアルカリ金属塩が例示される。

更に、本発明は、前記医薬、キマーゼ阻害剤、アンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤として有用な、一般式(1a)：



(1a)

(式中、

Xは水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基を示すか、またはXはその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

R¹ および R² は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基を示すか、または R¹ および R² はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

Zは、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されてい

てもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示す)

で表される新規なキナゾリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分とする医薬、キマーゼ阻害剤およびアンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤を提供する。

一般式 (1 a) において、X で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。X で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *t*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。X で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基の低級アルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および *n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および *t*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。X で示される炭素数 7 ～ 12 のアラルキルオキシ基の例としてはベンジルオ

キシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基等が例示され、好ましくはベンジルオキシ基が例示される。

R^1 または R^2 で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。 R^1 または R^2 で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *t*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。 R^1 または R^2 で示される炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基の炭素数 1～4 の低級アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *t*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。 R^1 または R^2 で示される、ハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基のアルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および *n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および *t*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示され、置換基となるハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示され、置換基となる炭素数 1～4 の低級アル

キル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基の炭素数 1～4 の低級アルキル基の好ましい例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *t*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。

Zで示されるハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *t*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基のハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が例示される。Zで示される炭素数 2～5 のアルケニル基の例としてはアリル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基等が例示される。

Zで示される置換されていてもよいアラルキル基のアラルキル基の例としては、炭素数 7～12 のアラルキル基、好ましくはベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルエチル基が例示される。置換されていてもよいアラルキル基の好ましい置換基の例としては、炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、1級アミンでアミド化されているカルボニル基、カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基、および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基が例示される。前記炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、*sec*-ブチル基および *t*-

ーブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。1級アミンでアミド化されているカルボニル基の1級アミンの例としては、好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、カルボキシルメチルアミン等の鎖状またはカルボキシル基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキルアミン、アニリン、ナフチルアミン等の単環または多環の芳香族炭化水素基を有するアミン、アミノピリジン、アミノピロール等の芳香族複素環基を有するアミンが例示される。カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基のカルボン酸の例としては、ピバル酸、こはく酸等の好ましくは炭素数2～5の脂肪族モノカルボン酸または脂肪族ジカルボン酸が例示され、アミノ酸の例としては、L-アスパラギン酸、 α -O-*t*-ブチル-N-*t*-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸等のカルボキシル基がエステル化されていてもよくアミノ基がアミド化されていてもよいアミノ酸が例示される。低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基の例としては、グアニジノ基、2、3-ビス-*t*-ブトキシカルボニルグアニジノ基等の、好ましくは炭素数2～5の低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいグアニジノ基が例示される。

2で示される置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基の芳香族複素環アルキル基の例としては、2-チエニルメチル基、2-チエニルエチル基等のチエニルアルキル基、2-フルフリルメチル基、2-フルフリルエチル基等のフルフリルアルキル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、4-ピリジリエチル基等のピリジルアルキル基、5-ピリミジニルメチル基等のピリミジニルアルキル基、2-ピラジニルメチル基等のピラジニルアルキル基、3-ピリダジニルメチル基等のピリダジニルアルキル基、5-テトラゾリルメチル基等のテトラゾリルアルキ

ル基、4-イソチアゾリルメチル基、5-イソチアゾリルメチル基等のイソチアゾリルアルキル基、5-チアゾリルメチル基等のチアゾリルアルキル基、5-オキサゾリルメチル基等のオキサゾリルアルキル基、及び4-イソオキサゾリルメチル基、5-イソオキサゾリルメチル基等のイソオキサゾリルアルキル基が例示される。置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基の好ましい置換基の例としては、メチル基、エチル基等の炭素数1～4の低級アルキル基および、カルボキシルメチル基、カルボキシルエチル基等の炭素数1～4のカルボキシル低級アルキル基が例示される。

Zで示される炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基の低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基および、イソプロピル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。

Zで示される1級または2級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の1級アミンの例としては、好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、カルボキシルメチルアミン等の鎖状もしくはカルボキシル基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキルアミン、シクロヘキシルアミン等の単環式飽和炭化水素基を有するアミン、アニリン、ベンジルアミン、ナフチルアミン等の単環または多環の芳香族炭化水素基を有するアミン、およびアミノピリジン、アミノメチルピリジン、アミノピロール、アミノピリミジン、アミノインドール、アミノキノリン等の芳香族複素環基を有するアミンが例示され、該芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を有するアミンはその環上に、

- 1) 水酸基、
- 2) 基- $\text{OPO}(\text{OH})_2$

- 3) アミノ基、
 - 4) オキシ基、
 - 5) ハロゲン原子、
 - 6) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、
 - 7) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基で置換されていてもよい、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基および *t*-ブトキシ基等の直鎖または分岐の炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、または、
 - 8) メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の直鎖または分岐の置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、等の置換基を 1 またはそれ以上有していてもよく、更に、前記 8) の置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基の好ましい置換基としては、
 - a) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、
 - b) メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基またはアリル基でエステル化されたカルボキシ基で *N*-置換されていてもよいピペラジニル基、
 - c) モルホリノ基、
 - d) カルボン酸またはアミノ酸でアミド化されていてもよいアミノ基
- が例示される。前記 d) のカルボン酸またはアミノ酸でアミド化さ

れていてもよいアミノ基のカルボン酸の例としてはピバル酸、こはく酸等の好ましくは炭素数 2～5 の脂肪族モノカルボン酸または脂肪族ジカルボン酸が例示され、アミノ酸の例としては L-アスパラギン酸、 α -O-*t*-ブチル-N-*t*-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸、 β -O-*t*-ブチル-N-*t*-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸等のカルボキシル基がエステル化されていてもよくアミノ基がアミド化されていてもよいアミノ酸が例示される。また、芳香族複素環基を有するアミンはその環上の窒素原子が、メチル基、エチル基等の炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはカルボキシルメチル基、酢酸*t*-ブチル基等のエステル化されていてもよいカルボキシル低級アルキル基で置換されていてもよい。

Zで示される 1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の 2 級アミンの例としては、ジメチルアミン、ジエチルアミン等のジ低級アルキルアミンが例示される。Zで示される 1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基の環状アミンの例としては、ピロリジン、ピペリジンが例示される。

Zで示される置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基のアリールカルボニルメチル基の例としてはフェニルカルボニルメチル基、ナフチルカルボニルメチル基が例示され、好ましい置換基の例としては、水酸基、ニトロ基、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等のハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等の直鎖または分岐の炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基および*t*-ブトキシ基等の

直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルコキシ基が例示される。

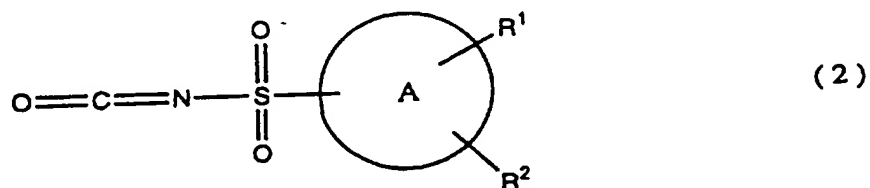
Zで示される置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基のアラルキルオキシメチル基の例としてはベンジルオキシメチル基、フェネチルオキシメチル基、ナフチルエチルオキシメチル基等の好ましくは炭素数8～13のアラルキルオキシメチル基が例示され、好ましい置換基の例としては、水酸基、ニトロ基、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等のハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、イソプロピル基、sec-ブチル基、t-ブチル基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、n-ブトキシ基、イソプロピルオキシ基、sec-ブトキシ基およびt-ブトキシ基等の直鎖または分岐の炭素数1～4の低級アルコキシ基が例示される。

また、薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸塩および硝酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩およびカリウム塩等のアルカリ金属塩が例示される。

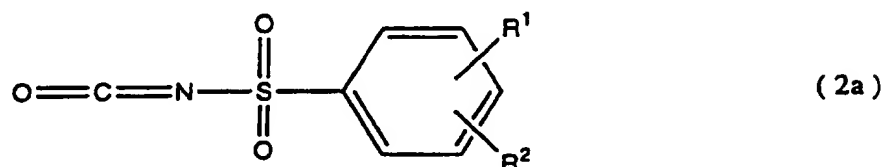
本発明の一般式(1)、(1')および(1a)で表されるキナゾリン誘導体のうち、R¹およびR²の両方がヒドロキシカルボニル基以外のものであり、Zが水素原子、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基または置換されていてもよいアラルキル基である化合物は、例えば、以下に示す合成法(A)または合成法(B)に従って合成することができる。

合成法(A)

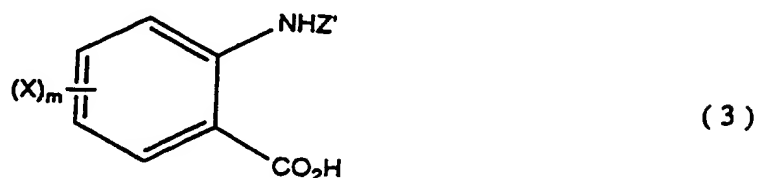
式(2)：



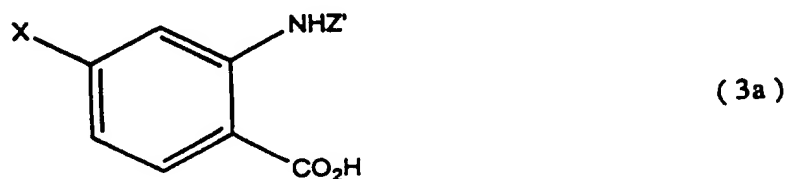
(式中、 R^1 および R^2 はヒドロキシカルボニル基以外の前記と同じものを示す) または式 (2a) :



(式中、 R^1 および R^2 はヒドロキシカルボニル基以外の前記と同じものを示す) で表される化合物に、
式 (3) :

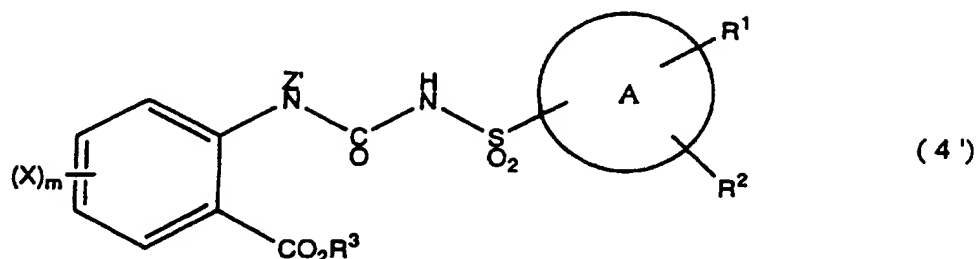


(式中、X および m は前記と同じものを示し、 Z' は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基を示す) または
式 (3a) :



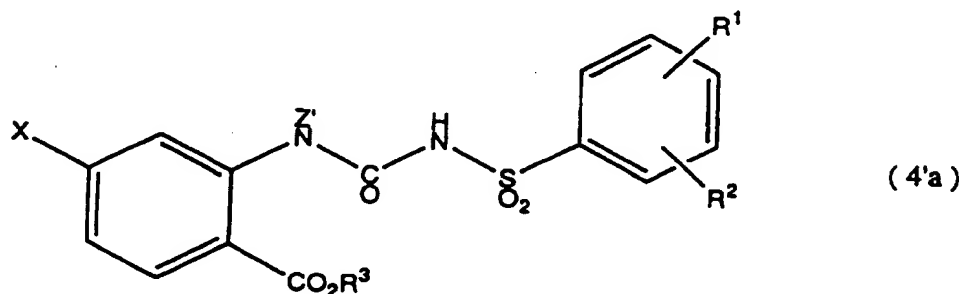
(式中、X は前記と同じものを示し、 Z' は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環

アルキル基を示す)で表される2-アミノ安息香酸誘導体を、例えば特開平6-199839に記載の方法を用いて反応させ、
式(4'):

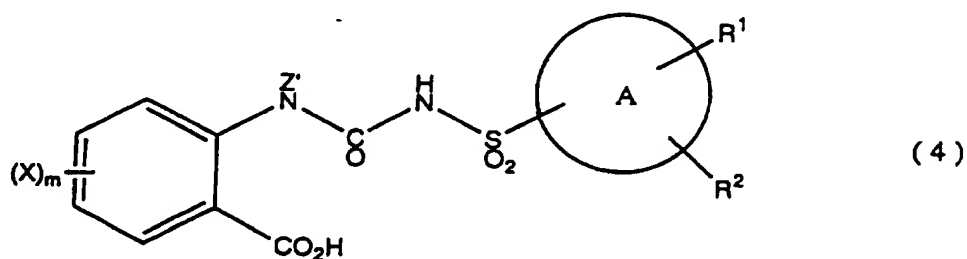


(式中、Xおよびmは前記と同じものを示し、R¹およびR²はヒドロキシカルボニル基以外の前記と同じものを示し、Z'は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基を示し、R³はメチル基またはエチル基を示す)または、

式(4'a):

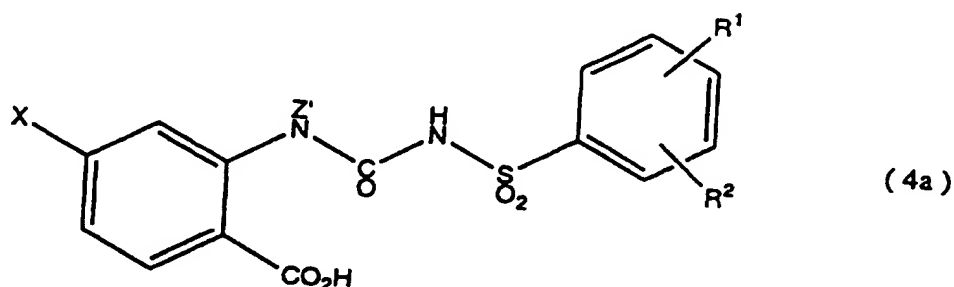


(式中、Xは前記と同じものを示し、R¹およびR²はヒドロキシカルボニル基以外の前記と同じものを示し、Z'は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基を示し、R³はメチル基またはエチル基を示す)で表される化合物を得、これをアルカリで加水分解して、
式(4):



(式中、Xおよびmは前記と同じものを示し、 R^1 および R^2 はヒドロキシカルボニル基以外の前記と同じものを示し、 Z' は水素原子、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基を示す) または

式(4a) :



(式中、Xは前記と同じものを示し、 R^1 および R^2 はヒドロキシカルボニル基以外の前記と同じものを示し、 Z' は水素原子、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基を示す) で表されるウレア誘導体とした後、例えば、カルボニルジイミダゾール(以下CDIと略記)を用いてキナゾリン環を閉環させて合成する。

本反応に用いる式(2)または(2a)で表される化合物としては、市販または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、ヨーロッパ特許0269141号に記載の合成法により対応するスルホンアミド誘導体からクロルスルホンイソシアネートを用いて合成できるものを用いることができる。

例えば、ベンゼンスルホニルイソシアネート、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネート、2-クロロベンゼンスルホニルイソシアネート、4-フルオロベンゼンスルホニルイソシアネート、2, 5-ジクロロベンゼンスルホニルイソシアネート、2, 6-ジクロロベンゼンスルホニルイソシアネート、4-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルイソシアネート、p-トルエンスルホニルイソシアネート、3, 4-ジメチルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-ニトロベンゼンスルホニルイソシアネート、3-シアノベンゼンスルホニルイソシアネート、4-シアノベンゼンスルホニルイソシアネート、4-メトキシベンゼンスルホニルイソシアネート、3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニルイソシアネート、3-アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-(2-アリルオキシカルボニルエチル)ベンゼンスルホニルイソシアネート、4-(3-エチルオキシカルボニルプロピルオキシ)ベンゼンスルホニルイソシアネート、1-メチル-4-エトキシカルボニルピラゾール-5-スルホニルイソシアネート等を用いることができる。

本反応に用いる式(3)または式(3a)で表される2-アミノ安息香酸誘導体としては、市販の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができる。例えば、2-アミノ安息香酸およびその置換基(X)mまたはXとして、4-クロロ基、4-フルオロ基、5-フルオロ基、5-クロロ基、5-トリフルオロメチル基、6-メチル基、5-メチル基、3-メチル基、4-メチル基、4-エチル基、5-エチル基、4-n-プロピル基、5-n-プロピル基、4-isopropyl基、5-isopropyl基、3-メト

キシ基、4-メトキシ基、5-メトキシ基、4-エトキシ基、5-エトキシ基、4-ニトロ基、5-ニトロ基、3,4-ジメチル基、3,4-ジメトキシ基、4,5-ジメトキシ基、3,4-ジエトキシ基、4,5-ジエトキシ基、4-ベンジルオキシ基、5-ベンジルオキシ基等を有するもの、および3-アミノ-2-ナフタレン酸等を用いることができる。

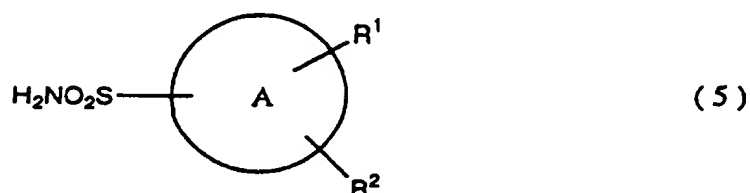
また、式(3)または式(3a)においてZ'が置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基である化合物は、式(3)または式(3a)においてZ'が水素である化合物をアリールアルデヒドまたは芳香族複素環アルデヒドを用いた還元的N-アルキル化して得ることができる。上記の方法に用いるアリールアルデヒドまたは芳香族複素環アルデヒドとしては、市販または公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、2-アリルオキシカルボニルベンズアルデヒド、2-ピリジンカルボキシアルデヒド、3-ピリジンカルボキシアルデヒド、4-ピリジンカルボキシアルデヒド、2-フランカルボキシアルデヒド、2-チオフェンカルボキシアルデヒド、5-ピリミジンカルボキシアルデヒド、2-ピラジンカルボキシアルデヒド、3-ピリダジンカルボキシアルデヒド、5-テトラゾールカルボキシアルデヒド、4-イソチアゾールカルボキシアルデヒド、5-イソチアゾールカルボキシアルデヒド、5-チアゾールカルボキシアルデヒド、5-オキサゾールカルボキシアルデヒド、4-イソオキサゾールカルボキシアルデヒド、5-イソオキサゾールカルボキシアルデヒド等を用いることができる。

式(4)または(4a)で表されるウレア誘導体からキナゾリン環を閉環させる反応は、非プロトン性の溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロ

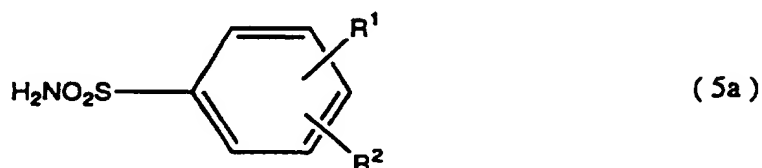
ゲン系溶媒、或はジメチルホルムアミド等を用いて、温度 -50°C ～ 50°C で、好ましくは -20°C ～室温で行うことができる。また閉環反応には通常脱水縮合剤、例えばカルボニルジイミダゾール、DCC及び類縁カルボジイミド化合物、混合酸無水物等を用いることができる。

合成法 (B)

式 (5) :

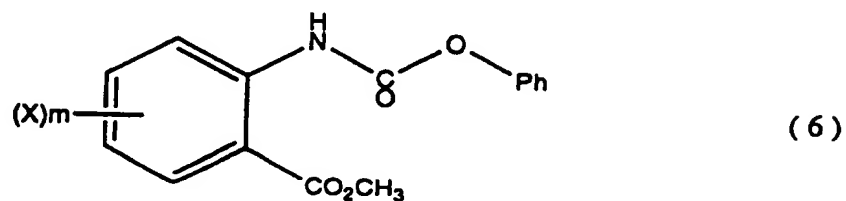


(式中、 R^1 および R^2 はヒドロキシカルボニル基以外の前記と同じものを示す) または式 (5a) :



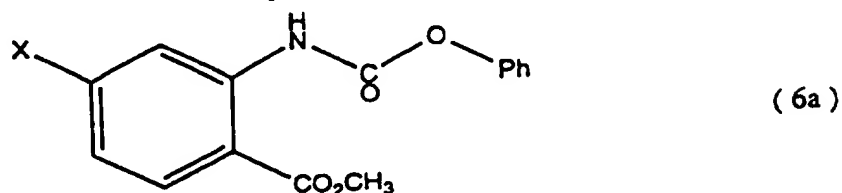
(式中、 R^1 および R^2 はヒドロキシカルボニル基以外の前記と同じものを示す) で表される化合物と、

式 (6) :



(式中、X および m は前記と同じものを示し、Ph はフェニル基を示す) または

式 (6a) :



(式中、Xは前記と同じものを示し、Phはフェニル基を示す)で表される2-アミノ安息香酸エステル誘導体を、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(以下DBUと略記)を用いて縮合させて、ウレア誘導体メチルエステルとした後、アルカリ鹼化して式(4)または式(4a)で示されるウレア誘導体に導き、次いで合成法(A)と同様にキナゾリン環を閉環させることにより、合成することができる。

本反応に用いる式(5)または(5a)で表される化合物としては、市販または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、

8-キノリンスルホンアミド、4-トルエンスルホンアミド、2-シアノベンゼンスルホンアミド、4-クロロ-2-シアノベンゼンスルホンアミド、4-アミノベンゼンスルホンアミド、4-アセチルベンゼンスルホンアミド、4-(5-テトラゾール)ベンゼンスルホンアミド、3-ピリジンスルホンアミド、2-ピロールスルホンアミド、1-メチル-2-ピロールスルホンアミド、3-メチル-4-イミダゾールスルホンアミド、4-(3-ピラゾリル)ベンゼンスルホンアミド、4-[2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)エチルオキシ]ベンゼンスルホンアミド、4-[2-(1-モルホルル)エチルオキシ]ベンゼンスルホンアミド、4-[2-(1-ピロリジニル)エチルオキシ]ベンゼンスルホンアミド、4-[2-(1-ピペリジニル)エチルオキシ]ベンゼンスルホンアミド等を用いることができる。

本反応に用いる式(6)または(6a)で表される2-アミノ安息香酸エステル誘導体としては、市販または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸エチル、2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸エチル等を用いることができる。

式(5)または(5a)で表される化合物と式(6)または(6a)で表される2-アミノ安息香酸誘導体とを縮合させてウレア誘導体メチルエステルを得る反応は、非プロトン性の溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、或はジメチルホルムアミド等を用いて、温度-50℃～50℃で、好ましくは-20℃～室温で行うことができる。また縮合反応に用いる塩基としては、DBU等の有機強塩基、炭酸カリウム、炭酸ソーダ、苛性カリウム、苛性ソーダ等の無機塩基、或は水素化ナトリウム等のリチウム塩基が使用できる。

得られたウレア誘導体メチルエステルをアルカリ鹼化して式(4)または(4a)で表されるウレア誘導体を得る反応においては、通常のエステルのアルカリ加水分解条件を用いることができる。

式(1)(1')および(1a)で表されるキナゾリン誘導体のうち、Zがハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基である化合物は、例えば、上気の合成法(A)または(B)に従って合成したZが水素原子である化合物を、水素化ナトリウムとハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アラルキル、ハロゲ

ン化アリールカルボニルメチルまたはハロゲン化アラルキルオキシメチルを用いたアルキル化、アルケニル化、アラルキル化、アリールカルボニルメチル化またはアラルキルオキシメチル化によって合成することができる。

上記で得られた化合物のうち、Zがピリジルアルキル基である化合物、またはZが1級または2級もしくは環状アミンでアミド化されたカルボニルメチル基である化合物のうち、1級アミンが芳香族複素環基を有するアミンである化合物はその環上の窒素原子をハロゲン化アルキル、ハロゲン化酢酸エステル等のアルキル化剤を用いる通常の手法により四級化することができる。

また、上記で得られた化合物のZで示される置換基は、さらに、適宜、公知の手法で修飾でき、例えば、前記のZが1級または2級もしくは環状アミンでアミド化されたカルボニルメチル基である化合物のうち、Zが、芳香族炭化水素基を有するアミンでアミド化されているカルボニルメチル基であり、その環上の置換基として、水酸基がある場合には、N, N'-ジエチル-1, 5-ジヒドロ-2, 4, 3-ベンゾジオキサホスフェピン-3-アミン等のリン酸化剤を用いてリン酸エステルとすることができる。

なお、上記反応は、反応に関与しない官能基を保護して行うことができ、例えば、前記Zが水素原子である化合物にカルボキシメチル基を導入する工程、アミド化されたカルボニルメチル基を導入する工程、およびその窒素原子を四級化する工程、ならびにリン酸基を導入する工程で行われる。

また、上記で用いられる保護基は保護基の種類に応じ、化学還元、接触還元等の通常の脱保護剤を用いて脱保護され、例えば、保護基が、t-ブチル基、t-ブトキシカルボニル基である場合はトリフルオロ酢酸を用いて、アリルである場合はテトラキス(トリフェ

ニルホスフィン)パラジウム(O)等のパラジウム触媒を用いて行うことができる。

式(1), (1')および(1a)で表わされるキナゾリン誘導体のうち、 R^1 または R^2 のいずれか一方もしくは両方がヒドロキシカルボニル基である化合物は、例えば、上記の合成法(A)または合成法(B)に従って合成した R^1 または R^2 のいずれか一方もしくは両方がアリルオキシカルボニル基である化合物を、脱アリル化して合成することができる。

また、本発明の化合物の薬理学的に許容される塩は、本発明の化合物を、常法により、酸付加塩またはアルカリ金属塩とすることにより得ることができる。

本発明のキナゾリン誘導体の示すキマーゼ阻害活性は、浦田らの方法(前記文献参照)により精製したヒト心臓キマーゼを用い、同文献記載の方法で、Ang IをAng IIに変換する割合を測定することにより行った(評価例1)。また、同時に、セリンプロテアーゼであるカテプシンG(評価例2)および α -キモトリプシン(評価例3)に対する阻害活性を測定した。表I及び表IIに示すように、本発明のキナゾリン誘導体は、これらの3種類の酵素に対して種々の強さの酵素阻害活性を示した。即ち、式(1)において、X, R^1 , R^2 , Zおよびmを種々に組み合わせることにより、種々の酵素阻害スペクトラムを有するキマーゼ阻害剤が得られることが明らかになった。

本発明の有効成分をAng II産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤として使用するには、本発明の化合物を1種類もしくは2種類以上を配合して、常法に従って投与方法に応じた剤形に製剤して用いればよい。例えば、経口投与には、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の剤

形が例示され、非経口投与には、注射剤の他、坐薬、膣坐薬等の坐剤、噴霧剤等の経鼻投与剤、軟膏、経皮吸収性テープ等の経皮吸収剤が例示される。さらに、本発明の有効成分の効果を高めるために、アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル等の臨床に応用されているACE阻害剤と併用することも可能である。

本発明の化合物の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症の有無等によって異なり、また製剤によっても異なるが、経口投与の場合は、有効成分として、通常成人1日当たり1～1000mg、好ましくは1～500 mg、より好ましくは5～100 mg、非経口投与の場合は、経口投与の場合の10分の1量～2分の1量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

本発明の化合物の毒性は低く、例えば後記実施例1および2の化合物の、5週齢の雄性マウスに対する経口投与後24時間での急性毒性値LD₅₀は、1 g/kg以上であった。この値は予想される臨床用量の50倍以上であり、これらの化合物の安全性は高いと判断される。

奥西ら（奥西秀樹、塩田直孝、高井真司、宮崎瑞夫・「炎症」14巻、3号、193～197頁、1994年参照）は、ヒトと同じAng II生成経路を有するイヌの総頸動脈バルーン傷害のモデルを用いて、PTCA後の再狭窄におけるキマーゼの役割を考察している。この報文は、ビーグル犬の総頸動脈にバルーン傷害を与えると傷害側動脈に肥厚を生じ、傷害側動脈の酵素活性レベルは対照側に比較して、ACEが4.6倍、キマーゼは22倍にも上昇し、mRNAレベルでもACEが4.8倍、キマーゼは3.4倍に上昇したと報告している。また、血管組織像でも、傷害側のAng II濃度が、対照側の約2倍に増加したと記載されている。これらの実験事実から奥西らは、バルーンカテーテルによる物理的傷害が血管壁に加わると、それに反応してキマーゼとAC

E はいずれも遺伝子発現が増加し、酵素活性が上昇するものと考察し、ここで、mRNAレベルではむしろACE がキマーゼより上昇しているにも係わらず、酵素活性レベルではキマーゼがACE に比べて約5倍上昇していることは、PTCA後の再狭窄におけるキマーゼの重要な役割を示すものであると結論している。

この報告から、キマーゼが関与する傷害箇所における局所的なAng IIの産生増加が、Ang IIの増殖因子様活性を通じて、平滑筋の内膜への遊走、内膜での増殖、細胞外基質産生昂進等に繋がり、これらの結果として再狭窄が惹起されるものと考察される。本発明のキナゾリン誘導体は、後記評価例に示すように、ヒト心臓キマーゼを阻害する。このことは、本発明の化合物がキマーゼ活性の阻害を通じてAng IIの過剰生成を抑制し、Ang IIの産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に繋がることを強く示唆するものである。

このような疾患の例としては、心不全、心肥大、うっ血性心疾患、高血圧症、動脈硬化、末梢循環障害、PCTA施行後の血管再狭窄、糖尿病性腎障害または非糖尿病性腎障害等が例示される。これらの疾患は、心臓、末梢血管および腎臓において、Ang IIの増殖因子様活性により、心臓あるいは血管内膜が肥厚することが病因とされているので、本発明のキナゾリン誘導体は、キマーゼ活性を阻害することにより、これらの心臓・循環器系疾患の予防・治療に繋がると推測される。

実施例

以下、実施例に基づいて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことは言うまでもない。

実施例 1 : 7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 1) の合成 :

合成法 (A) に従い、無水のテトラヒドロフラン (以下 THF と略す) 200 ml 中に、4.90 g (22.5mmol) の 4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネートを溶解した後、3.51 g (20.5mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、3.98 g (24.55mmol) の CDI を加えて、氷冷下に 30 分間攪拌した。反応液に過剰量の水を注いで、析出した結晶を濾取し、得られた結晶を水、次いで酢酸エチルで洗浄して 5.03 g の標題化合物を得た (収率 66.5%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 286 - 287 °C, PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.12(1H, s), 7.23(1H, d), 7.26(2H, d), 7.86(1H, d), 8.17(2H, d), 11.71(1H, br).

実施例 2 : 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-5-メチル-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 2) の合成 :

2.00 g (9.19mmol) の 4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネートと、1.26 g (8.33mmol) の 2-アミノ-6-メチル安息香酸から、実施例 1 と同様にして、2.50 g の標題化合物を得た (収率 85.6%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 250 °C 以上, PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.56(3H, s), 6.99(2H, t), 7.49(1H, t), 7.77(2H, d), 8.20(2H, d), 11.54(1H, br).

実施例 3 : 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-6-メチル-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 3) の合成 :

2.75 g (12.6mmol) の 4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネートと、1.74 g (11.5mmol) の 2-アミノ-5-メチル安息香酸から、実施例 1 と同様にして、2.47 g の標題化合物を得た (収率 53.3%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 251 - 253 °C, PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.32(3H, s), 7.03(1H, d), 7.48(1H, t), 7.66(2H, d), 7.75(2H, d),

8.16(2H, d), 11.53(1H, br).

実施例 4 : 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 8 - メチル - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 4) の合成 :

2.00 g (9.19mmol) の 4 - クロロベンゼンスルフォニルイソシアネートと、1.26 g (8.33mmol) の 2 - アミノ - 3 - メチル安息香酸から、実施例 1 と同様にして、2.86 g の標題化合物を得た (収率 98.0%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 221 - 225 °C, PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.32(3H, s), 7.12(1H, t), 7.51(1H, d), 7.72(1H, d), 7.76(2H, d), 8.19(2H, d), 11.10(1H, br).

実施例 5 : 3 - (4 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 5) の合成 :

1.10 g (4.15mmol) の 4 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニルイソシアネートと、712 mg (4.15mmol) の 2 - アミノ - 4 - メチル安息香酸から、実施例 1 と同様にして、657 mg の標題化合物を得た (収率 37.6%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 130 - 132 °C, PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.59(2H, d), 5.18(1H, d), 5.27(1H, d), 5.87-5.94(1H, m), 7.13(1H, s), 7.22(1H, d), 7.62-7.70(2H, m), 7.86(1H, d), 8.09(2H, d), 11.63(1H, br).

実施例 6 : 3 - (4 - カルボキシベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 6) の合成 :

538 mg (1.28mmol) の化合物 5 を 20ml の THF / ギ酸 (9 / 1) 混合液に溶解し、150 mg のトリフェニルホスフィンを加えた。次いで、反応容器内を減圧にして窒素置換した後、150 mg のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を加えて、遮光下、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジ

クロロメタンで洗浄して、342 mgの標題化合物を得た（収率70.2%）。性状：無色結晶，融点：200 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：7.13(1H, s), 7.23(1H, d), 7.61-7.69(2H, m), 7.86(1H, d), 8.05(2H, d), 12.07(1H, br).

実施例 7：3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-8-メトキシ-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物 7）の合成：

2.00 g (9.19mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、1.40 g (8.38mmol) の 2-アミノ-3-メトキシ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、2.58 g の標題化合物を得た（収率84.0%）。性状：無色結晶，融点：220 - 222 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：3.88(3H, s), 7.16(1H, t), 7.32(1H, d), 7.43(1H, d), 7.76(2H, d), 8.17(2H, d), 10.95(1H, br).

実施例 8：7-クロロ-3-(3-シアノベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物 8）の合成：

1.14 g (5.49mmol) の 3-シアノベンゼンスルホニルイソシアネートと、943 mg (5.50mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、399 mgの標題化合物を得た（収率20.0%）。性状：無色結晶，融点：225 - 226 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：7.13(1H, s), 7.24(1H, d), 7.89(2H, m), 8.24(1H, d), 8.43(1H, d), 8.55(1H, s), 11.76(1H, br).

実施例 9：7-クロロ-3-(3,4-ジメチルベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物 9）の合成：

582 mg (2.76mmol) の 3,4-ジメチルベンゼンスルホニルイソシアネートと、473 mg (2.76mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、190 mgの標題化合物を得た（収率18.9%）。性状：無色結晶，融点：250 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO

-d₆) : 2.33(6H, s), 7.12(1H, s), 7.23(1H, d), 7.43(1H, d), 7.84-7.91(3H, m), 11.64(1H, br).

実施例10 : 7-クロロ-3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン(化合物10)の合成 :

897 mg (3.69mmol) の3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルイソシアネートと、633 mg (3.69mmol) の2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例1と同様にして、512 mgの標題化合物を得た(収率35.0%)。性状：無色結晶，融点：250 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO-d₆) : 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 7.12(1H, s), 7.22(2H, d), 7.67(1H, s), 7.77(1H, d), 7.86(1H, d), 11.63(1H, br).

実施例11 : 7-クロロ-3-ベンゼンスルホニル-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン(化合物11)の合成 :

1.09 g (5.46mmol) のベンゼンスルホニルイソシアネートと、929 mg (5.41mmol) の2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例1と同様にして、1.27 gの標題化合物を得た(収率69.7%)。性状：無色結晶，融点：282 - 284 °C，PMR(δ ppm, DMSO-d₆) : 7.12(1H, s), 7.22(1H, d), 7.68(2H, t), 7.79(1H, t), 7.86(1H, d), 8.17(2H, d), 11.66(1H, br).

実施例12 : 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-6-メトキシ-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン(化合物12)の合成 :

1.00 g (4.59mmol) の4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、698 mg (4.18mmol) の2-アミノ-5-メトキシ安息香酸から、実施例1と同様にして、992 mgの標題化合物を得た(収率64.8%)。性状：無色結晶，融点：192 - 194 °C，PMR(δ ppm, DMSO-d₆) : 3.79(3H, s), 7.08(1H, d), 7.30(2H, m), 7.75(2H, d), 8.16(2H, d), 11.48(1H, br).

実施例13：7-クロロ-3-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物13)の合成：

1.13 g (4.95mmol) の4-ニトロベンゼンスルホニルイソシアネートと、849 mg (4.95mmol) の2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例1と同様にして、610 mgの標題化合物を得た(収率32.3%)。性状：無色結晶，融点：250 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：7.13(1H, s), 7.24(1H, d), 7.87(1H, d), 8.42(2H, d), 8.48(2H, d), 11.93(1H, br)。

実施例14：7-クロロ-3-(3-アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物14)の合成：

1.66 g (6.22mmol) の3-アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニルイソシアネートと、1.07 g (6.24mmol) の2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例1と同様にして、1.07 gの標題化合物を得た(収率40.9%)。性状：無色結晶，融点：187 - 189 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：4.88(2H, d), 5.31(1H, d), 5.44(1H, d), 6.02-6.12(1H, m), 7.11(1H, s), 7.22(1H, d), 7.84-7.93(2H, m), 8.35(1H, d), 8.44(1H, d), 8.73(1H, s), 11.68(1H, br)。

実施例15：3-(3-カルボキシベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物15)の合成：

500 mg (1.19mmol) の化合物14から、実施例6と同様にして、338 mgの標題化合物を得た(収率74.6%)。融点：250 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：7.12(1H, s), 7.23(1H, d), 7.81-7.88(2H, m), 8.30(1H, d), 8.39(1H, d), 8.69(1H, s), 11.63(1H, br), 13.49(1H, br)。

実施例16：7-クロロ-3-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物16)の合成：

1.72 g (8.57mmol) の 4-フルオロベンゼンスルホニルイソシアネートと、1.47 g (8.57mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、815 mg の標題化合物を得た（収率 26.8%）。性状：無色結晶，融点：250 °C 以上，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.12(1H, s), 7.23(1H, d), 7.49-7.55(2H, m), 7.86(1H, d), 8.23-8.28(2H, m), 11.90(1H, br).

実施例 17 : 4 - [[7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 3 - イル] スルホニル] 安息香酸ナトリウム塩 (化合物 17) の合成 :

50mg (0.13mmol) の化合物 6 を 10ml の水に懸濁し、130 μ l (0.13mmol) の 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液を滴下して激しく攪拌した。透明になった反応液を凍結乾燥して、53mg の標題化合物を無色アモルファス粉末として得た（定量的）。融点：250 °C 以上，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 6.91-6.97(2H, m), 7.51(1H, t), 7.58(1H, d), 7.72(1H, d), 7.94(1H, d), 7.99(1H, s).

実施例 18 : 3 - [[7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 3 - イル] スルホニル] 安息香酸ナトリウム塩 (化合物 18) の合成 :

50mg (0.13mmol) の化合物 15 から、実施例 17 と同様にして、54mg の標題化合物を無色アモルファス粉末として得た（定量的）。融点：230 °C 以上 PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.10(1H, s), 7.11(1H, d), 7.60(1H, t), 7.81(1H, d), 8.12(1H, d), 8.21(1H, d), 8.61(1H, s).

実施例 19 : 7 - クロロ - 3 - (4 - メトキシカルボニルベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 19) の合成 :

1.12 g (4.65mmol) の 4-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルイソシアネートと、798 mg (4.65mmol) の 2-アミノ-4-クロ

ロ安息香酸から、実施例1と同様にして、1.08 gの標題化合物を得た（収率58.9%）。性状：無色結晶，融点：230 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：3.91(3H, s), 7.13(1H, s), 7.23(1H, d), 7.86(1H, d), 8.20(2H, d), 8.29(2H, d), 11.80(1H, br).

実施例20：3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-7,8-ジメチル-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン（化合物20）の合成：

365 mg (1.68mmol)の4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、230 mg (1.40mmol)の2-アミノ-3,4-ジメチル安息香酸から、実施例1と同様にして、272 mgの標題化合物を得た（収率53.6%）。性状：無色結晶，融点：241 - 245 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：2.21(3H, s), 2.32(3H, s), 7.06(1H, d), 7.63(1H, d), 7.75(2H, d), 8.18(2H, d), 10.64(1H, br).

実施例21：3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-6,7-ジメチル-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン（化合物21）の合成：

365 mg (1.68mmol)の4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、230 mg (1.40mmol)の2-アミノ-4,5-ジメチル安息香酸から、実施例1と同様にして、80mgの標題化合物を得た（収率15.7%）。性状：無色結晶，融点：221 - 222 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：2.23(3H, s), 2.27(3H, s), 6.89(1H, s), 7.60(1H, s), 7.75(2H, d), 8.15(2H, d), 11.40(1H, br).

実施例22：3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-6,7-ジメトキシ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン（化合物22）の合成：

2.36 g (10.8mmol)の4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、1.94 g (9.84mmol)の2-アミノ-4,5-ジメトキシ安

息香酸から、実施例 1 と同様にして、2.86 g の標題化合物を得た（収率 73.3%）。性状：無色結晶，融点：250 °C 以上，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：3.79(3H, s), 3.84(3H, s), 6.62(1H, s), 7.22(1H, s), 7.74(2H, d), 8.15(2H, d), 11.36(1H, br).

実施例 23：3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 23) の合成：

3.10 g (14.3mmol) の 4 - クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、2.00 g (14.4mmol) の 2 - アミノ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、4.60 g の標題化合物を得た（収率 94.4%）。性状：無色結晶，融点：214 - 215 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：7.10(1H, d), 7.20(1H, t), 7.66(2H, d), 7.70(2H, d), 7.84(1H, d), 7.15(2H, d).

実施例 24：3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 7 - ニトロ - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 24) の合成：

2.90 g (13.3mmol) の 4 - クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、2.21 g (14.1mmol) の 2 - アミノ - 4 - ニトロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、7.02 g の標題化合物を得た（収率 57.9%）。性状：無色結晶，融点：258 - 260 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：7.10(1H, s), 7.77(2H, d), 7.92(1H, d), 8.10(1H, d), 8.19(2H, d).

実施例 25：1 - t - ブトキシカルボニルメチル - 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 25) の合成：

10ml のジメチルホルムアミド中に、1.00 g (2.70mmol) の化合物 1 を溶解し、氷冷下に 129 mg の水素化ナトリウム (60%, in oil, 3.23mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液にさらにブROM酢酸 t - ブチル (478 μ l, 3.24mmol) を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。続いて同量の水素化ナトリウム (60%, in oil) および同量のブROM酢酸 t - ブチルを加えて、さらに 1 時間攪拌した。反応

液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮・乾燥して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／5）で精製して、545 mgの標題化合物を得た（収率41.6%）。性状：無色結晶，融点：188 - 190 °C，PMR(δ ppm, CDCl₃): 1.44(9H, s), 4.65(2H, s), 6.90(1H, s), 7.22(1H, d), 7.55(2H, d), 8.06(1H, d), 8.28(2H, d).

実施例26：1-アリルオキシカルボニルメチル-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物26）の合成：

500 mgの化合物23 (1.49mmol) と208 μ lのクロル酢酸アリル (1.79mmol) より、実施例25と同様にして343 mgの標題化合物を得た (53.3%)。性状：無色結晶，融点：164 - 166 °C，PMR(δ ppm, CDCl₃): 4.65(2H, d), 4.82(2H, s), 5.25(1H, d), 5.30(1H, d), 5.80-5.90(1H, m), 6.92(1H, d), 7.27(1H, d), 7.59(2H, d), 8.14(1H, d), 8.30(2H, d).

実施例27：7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-メチル-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物27）の合成：

500 mgの化合物1 (1.35mmol) と101 μ lのヨウ化メチル (1.62mmol) とから、実施例25と同様にして308 mgの標題化合物を得た（収率59.2%）。性状：無色結晶，融点：205 - 208 °C，PMR(δ ppm, CDCl₃): 3.49(3H, s), 7.14(1H, s), 7.23(1H, d), 7.56(2H, d), 8.05(1H, d), 8.30(2H, d).

実施例28：1-アリル-7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物28）の合成：

500 mgの化合物1 (1.35mmol) と77 μ lの臭化アリル (1.62mmol) とから、実施例25と同様にして249 mgの標題化合物を得た (収率45.0%)。性状：無色結晶，融点：161 – 163 °C，PMR(δ ppm, CDCl₃) : 4.62(3H, s), 5.26(1H, d), 5.32(1H, d), 5.81-5.90(1H, m), 7.11(1H, s), 7.21(1H, d), 7.56(2H, d), 8.04(1H, d), 8.30(2H, d).

実施例29：1-カルボキシメチル-7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン (化合物29) の合成：

5 mlのジクロロメタンに、479 mg (0.99mmol) の化合物25を溶解して、10mlのトリフルオロ酢酸(TFA)を加えた後、室温で3時間30分攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄して、420 mgの標題化合物を得た (定量的)。性状：無色結晶，融点：194 – 195 °C，PMR(δ ppm, DMSO-*d*₆) : 4.75(2 H, s), 7.36(1H, d), 7.56(1H, s), 7.78(2H, d), 7.98(1H, d), 8.18(2H, d).

実施例30：3-ベンゼンスルホニル-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン (化合物30) の合成：

3.00 g (16.4mmol) のベンゼンスルホニルイソシアネートと、2.04 g (14.9mmol) の2-アミノ安息香酸から、実施例1と同様にして、3.26 gの標題化合物を得た (収率72.4%)。性状：無色結晶，融点：211 – 213 °C，PMR(δ ppm, DMSO-*d*₆) : 7.13(1H, d), 7.20(1H, t), 7.61-7.70(3 H, m), 7.78(1H, t), 7.87(1H, d), 8.17(2H, d), 11.51(1H, br).

実施例31：3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-7-フルオロ-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン (化合物31) の合成：

2.31 g (10.6mmol) の4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネートと、1.50 g (9.67mmol) の2-アミノ-4-フルオロ安息香酸から、実施例1と同様にして、2.87 gの標題化合物を得た (収率

83.7%)。性状：無色結晶，融点：200 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO- d_6) : 6.86(1H, d), 7.04(1H, t), 7.76(2H, d), 7.93(1H, dd), 8.17(2H, d), 11.65(1H, br).

実施例32：〔7-クロロ-3-(4-ベンゼンスルホニル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸ピロリジンアミド(化合物32)の合成：

15mlのジクロロメタンに、197 mg (0.46mmol)の化合物29を懸濁し、46 μ l (0.55mmol)のピロリジンおよび106 mg (0.55mmol)の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に濃縮乾固して粗生成物を得た。次いで、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(0.5-1%メタノール/ジクロロメタン)で精製して、75mgの標題化合物を得た(収率33.8%)。性状：無色結晶，融点：212-214 °C，PMR(δ ppm, $CDCl_3$) : 1.87-2.16(4H, m), 3.49(2H, t), 3.56(2H, t), 4.72(2H, s), 6.96(1H, s), 7.19(1H, d), 7.55(2H, d), 8.04(1H, d), 8.27(2H, d).

実施例33：3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-6-フルオロ-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン(化合物33)の合成：

2.31 g (10.6mmol)の4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、1.50 g (9.67mmol)の2-アミノ-5-フルオロ安息香酸から、実施例1と同様にして、1.04 gの標題化合物を得た(収率30.3%)。性状：無色結晶，融点：200 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO- d_6) : 7.16(1H, dd), 7.52-7.61(2H, m), 7.75(2H, d), 8.17(2H, d), 11.59(1H, br).

実施例34：6-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン(化合物34)の合成：

630 mg (2.90mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、500 mg (2.92mmol) の 2-アミノ-5-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、520 mg の標題化合物を得た (収率 47.9%)。性状：無色結晶，融点：223 - 225 °C，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.11(1H, d), 7.69(1H, q), 7.78(3H, m), 8.15(2H, d), 11.67(1H, s).

実施例 35 : 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ベンゾ [g] キナゾリンジオン (化合物 35) の合成 :

1.10 g (5.06mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、1.00 g (5.35mmol) の 3-アミノ-2-ナフタレン酸から、実施例 1 と同様にして、1.60 g の標題化合物を得た (収率 77.4%)。性状：無色結晶，融点：243 - 246 °C，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.47(2H, m), 7.62(1H, t), 7.78(2H, d), 7.90(1H, d), 8.09(1H, d), 8.19(2H, d), 8.62(1H, s), 11.62(1H, s).

実施例 36 : 7 - クロロ - 3 - (8 - キノリンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 36) の合成 :

合成法 (B) に従い、200 mg (0.96mmol) の 8-キノリンスルホンアミドと、190 mg (1.25mmol) の DBU を 10ml の THF に溶解し、320 mg (1.05mmol) の 4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチルを加えて、室温下に 8 時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、390 mg の N - (5 - クロロ - 2 - メトキシカルボニル) - N' - (8 - キノリル) スルホニルウレアを得た (収率 96.4%)。得られたウレア誘導体 (380 mg, 0.90mmol) を、1 N - 水酸化ナトリウム (8 ml) とメタノール (4 ml) の混液に溶解し、60°C で 30 分間反応した。反応液を微酸性 (pH3) に調整して生じた結晶を濾取し、対応するカルボン酸体を得た (280 mg, 収率 76.7%)。得られたカルボン酸体 (100 mg, 0.25mmol) を THF (10ml) とジメチルホルムアミド (2 ml) の混液に懸濁し、氷冷後に 100 mg (0.62mmol) の CD

I を添加し、30分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、水を添加して生じた結晶をメタノールで洗浄し、80mgの標題化合物を得た（84.0%）。性状：無色結晶，融点：284 - 286 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：7.07(1H, s), 7.21(1H, d), 7.60(1H, m), 7.83(2H, m), 8.37(1H, d), 8.52(2H, d), 8.65(1H, d), 11.57(1H, s).

実施例37：7-クロロ-3-(4-トルエンスルホニル)-2, 4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物37）の合成：

合成法（B）に従い、30mlの無水THF に541 mg（1.77mmol）の4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチルを溶解し、これに332 mg（1.94mmol）の4-トルエンスルホンアミドと、317 μ l（2.12mmol）のDBUを加えて室温で2時間30分攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮・乾燥して、648 mgのスルホニルウレア体の粗生成物を得た。得られた粗生成物を3 mlのTHF に溶解し、氷冷下に4 mlの1N-水酸化ナトリウムを加えて5時間攪拌した。反応液を水で希釈し、1N-塩酸で微酸性（pH 2～3）に調整した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮・乾燥して、カルボン酸体の粗生成物を得た。得られた粗生成物を10mlの無水THF に溶解し、氷冷下に286 mg（1.76mmol）のCDIを加え、30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、酢酸エチル/THF で抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮・乾燥して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、酢酸エチル、アセトンで洗浄して、150 mgの標題化合物を得た（収率24.2%）。性状：無色結晶，融点：200 °C以上，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：2.43(3H, s), 7.11(1H, s), 7.20(1H, d), 7.48(2H, d), 7.85(1H, d), 8.04(2H, d), 11.33(1H, br).

実施例38：〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)

－ 2, 4 (1 H, 3 H)－キナゾリンジオン－ 1－イル〕 酢酸アニリド (化合物38) の合成 :

500 mg (1.16mmol) の化合物29を15mlの無水THF に溶解し、246 mg (1.28mmol) の 1－ (3－ジメチルアミノプロピル)－ 3－エチル カルボジイミド塩酸塩と119 mg (1.28mmol) のアニリンを加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄することによって、580 mgの標題化合物を得た (収率 99.2%)。性状：無色結晶，融点：217－218 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 4.86(2H, s), 7.07(1H, t), 7.30-7.38(3H, m), 7.55(2H, d), 7.60(1H, s), 7.78(2H, d), 7.99(1H, s), 8.20(2H, d), 10.30(1H, s)。

実施例39：〔7－クロロ－ 3－ (4－クロロベンゼンスルホニル)－ 2, 4 (1 H, 3 H)－キナゾリンジオン－ 1－イル〕 酢酸 4－ヒドロキシアニリド (化合物39) の合成 :

実施例38と同様の方法で、212 mg (0.49mmol) の化合物29と54mg (0.49mmol) の 4－ヒドロキシアニリンから148 mgの標題化合物を得た (収率58.0%)。性状：無色結晶，融点：216－218 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 4.81(2H, s), 6.69(2H, d), 7.30(2H, d), 7.36(1H, d), 7.55(1H, s), 7.78(2H, d), 7.99(1H, d), 8.20(2H, d), 9.20(1H, s), 10.00(1H, s)。

実施例40：〔7－クロロ－ 3－ (4－クロロベンゼンスルホニル)－ 2, 4 (1 H, 3 H)－キナゾリンジオン－ 1－イル〕 酢酸 3－ヒドロキシアニリド (化合物40) の合成 :

実施例38と同様の方法で、212 mg (0.49mmol) の化合物29と54mg (0.49mmol) の 3－ヒドロキシアニリンから223 mgの標題化合物を得た (収率87.5%)。性状：無色結晶，融点：215－217 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 4.83(2H, s), 6.47(1H, d), 6.93(1H, d), 7.05-7.10(2 H, m), 7.35(1H, s), 7.57(1H, s), 7.78(2H, d), 7.99(1H, d), 8.20(2H, d)。

9.33(1H, s), 10.12(1H, s).

実施例41:〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸2-ヒドロキシアニリド(化合物41)の合成:

実施例38と同様の方法で、212 mg (0.49mmol)の化合物29と54mg (0.49mmol)の2-ヒドロキシアニリンから223 mgの標題化合物を得た(収率87.5%)。性状:無色結晶,融点:203-205 °C, PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 4.97(2H, s), 6.74(1H, t), 6.88-6.94(2H, m), 7.36(1H, d), 7.53(1H, s), 7.78(2H, d), 8.10(1H, d), 8.20(2H, d), 9.59(1H, s), 9.84(1H, s).

実施例42:〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸4-アリルオキシカルボニルアニリド(化合物42)の合成:

実施例38と同様の方法で、300 mg (0.70mmol)の化合物29と134 mg (0.49mmol)の4-アミノ安息香酸アリルエステルから324 mgの標題化合物を得た(収率76.8%)。性状:無色結晶,融点:235-238 °C, PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 3.65(2H, s), 4.55(2H, d), 4.85(2H, s), 5.21(2H, dd), 5.86-5.93(1H, m), 7.22(2H, d), 7.36(1H, d), 7.49(2H, d), 7.58(1H, s), 7.77(2H, d), 7.99(1H, d), 8.20(2H, d), 9.33(1H, s), 10.26(1H, s).

実施例43:〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸4-カルボキシアニリド(化合物43)の合成:

実施例6と同様の方法で、310 mg (0.52mmol)の化合物42から106 mgの標題化合物を得た(収率36.2%)。性状:無色結晶,融点:219-221 °C, PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 3.54(2H, s), 4.86(2H, s), 7.20(2H, d), 7.35(1H, d), 7.48(2H, d), 7.57(1H, s), 7.77(2H, d), 7.95(1H, s)

), 7.99(2H, d), 8.20(2H, d), 10.24(1H, s), 12.20(1H, s).

実施例44: [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸4-モルホリノメチルアニリド (化合物44) の合成:

実施例38と同様の方法で、155 mg (0.36mmol) の化合物29と69mg (0.36mmol) の4-モルホリノメチルアニリンから150 mgの標題化合物を得た (収率69.0%)。性状: 無色結晶, 融点: 226 - 227 °C, PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 2.33(4H, t), 3.56(4H, t), 4.85(2H, s), 7.24(2H, d), 7.37(1H, d), 7.50(2H, d), 7.59(1H, s), 7.79(2H, d), 7.99(1H, d), 8.20(2H, d), 10.29(1H, s).

実施例45: [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸4-t-ブトキシカルボニルアミノメチルアニリド (化合物45) の合成:

実施例38と同様の方法で、300 mg (0.70mmol) の化合物29と155 mg (0.70mmol) の4-t-ブトキシカルボニルアミノメチルアニリンから256 mgの標題化合物を得た (収率57.7%)。性状: 無色結晶, 融点: 229 - 232 °C, PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 1.39(9H, s), 4.08(2H, d), 4.85(2H, d), 7.18(2H, d), 7.37(1H, d), 7.48(2H, d), 7.60(1H, s), 7.78(2H, d), 7.99(1H, d), 8.20(2H, d), 10.27(1H, s).

実施例46: [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸4-アミノメチルアニリド (化合物46) の合成:

実施例29と同様の方法で、302 mg (0.47mmol) の化合物45から207 mgの標題化合物を得た (収率81.4%)。性状: 無色結晶, 融点: 210 - 211 °C, PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 4.00(2H, d), 4.88(2H, s), 7.36-7.42(3H, m), 7.60-7.61(3H, m), 7.78(2H, s), 7.99(1H, d), 8.19-8.28(

4H, m), 10.48(1H, s).

実施例47:〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸4-((3-t-ブトキシカルボニル)-2-S-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル)アミノメチル)アニリド(化合物47)の合成:

実施例38と同様の方法で、322 mg (0.75mmol)の化合物29と304 mg (0.75mmol)の β -O-t-ブチル-N-t-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸4-アミノベンジルアミドから504 mgの標題化合物を得た(収率62.6%)。性状:無色結晶,融点:213-214 °C, PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 1.39(18H, s), 2.41-2.68(2H, m), 4.22-4.33(3H, m), 4.85(2H, m), 7.02(1H, d), 7.18(2H, d), 7.35(1H, d), 7.47(2H, d), 7.58(1H, s), 7.99(1H, d), 8.20(2H, d), 8.26(2H, t), 10.26(1H, s)

実施例48:〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸4- α -L-アスパルティルアミノメチルアニリド(化合物48)の合成:

実施例29と同様の方法で、477 mg (0.59mmol)の化合物47から380 mgの標題化合物を得た(収率99.3%)。性状:無色結晶,融点:211-214 °C, PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 2.80-2.84(2H, m), 4.05(1H), 4.28-4.34(2H, m), 4.86(2H, s), 7.23(2H, d), 7.36(1H, d), 7.52(2H, d), 7.58(1H, s), 7.77(2H, d), 7.99(1H, d), 8.19-8.28(4H, m), 8.87(1H, t), 10.35(1H, s).

実施例49:〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸4-((3-t-ブトキシカルボニル)-3-S-(t-ブトキシカル

ボニルアミノ) プロピオニル) アミノメチル) アニリド (化合物49) の合成 :

実施例38と同様の方法で、322 mg (0.75mmol) の化合物29と304 mg (0.75mmol) の α -O-*t*-ブチル-N-*t*-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸4-アミノベンジルアミドから519 mgの標題化合物を得た (収率86.0%)。性状：無色結晶，融点：220 - 222 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6) : 1.39(18H, s), 2.51-2.57(2H, m), 4.19-4.30(3H, m), 4.86(2H, s), 6.83(1H, d), 7.19(2H, d), 7.34(1H, d), 7.48(2H, d), 7.55(1H, s), 7.76(2H, d), 7.99(1H, d), 8.20(2H, d), 8.28(2H, t), 10.22(1H, s)。

実施例50 : [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸4- β -L-アスパルティルアミノメチルアニリド (化合物50) の合成 :

実施例29と同様の方法で、400 mg (0.50mmol) の化合物49から322 mgの標題化合物を得た (収率100 %)。性状：無色結晶，融点：201 - 204 °C，PMR(δ ppm, DMSO- d_6) : 2.77-2.80(2H, m), 4.17-4.28(3H, m), 4.85(2H, s), 7.22(2H, d), 7.36(1H, d), 7.50(2H, d), 7.57(1H, s), 7.78(2H, d), 7.99(1H, d), 8.10-8.31(4H, m), 8.65(1H, t), 10.29(1H, s)。

実施例51 : [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸3-((3-*t*-ブトキシカルボニル)-3-S-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオニル) アミノメチル) アニリド (化合物51) の合成 :

実施例38と同様の方法で、137 mg (0.32mmol) の化合物29と129 mg (0.32mmol) の α -O-*t*-ブチル-N-*t*-ブトキシカルボニル

ルー L - アスパラギン酸 4 - アミノベンジルアミドから 188 mg の標題化合物を得た (収率 73.0%)。性状: アモルファス, PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 1.39 (18H, s), 4.22-4.40 (3H, m), 4.86 (2H, s), 6.84 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.19-8.35 (3H, m), 10.26 (1H, s).

実施例 52: [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 3- β -L-アスパルティルアミノメチルアニリド (化合物 52) の合成
:

実施例 29 と同様の方法で、100 mg (0.124 mmol) の化合物 51 から 80 mg の標題化合物を得た (収率 100%)。性状: 無色結晶, 融点: > 200 °C (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 2.77-2.81 (2H, m), 4.14-4.28 (3H, m), 4.86 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.32-7.40 (2H, m), 7.56 (2H, s), 7.78 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.10-8.30 (4H, m), 10.32 (1H, s).

実施例 53: [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 3-ピリジンアミド (化合物 53) の合成:

実施例 38 と同様の方法で、300 mg (0.70 mmol) の化合物 29 と 66 mg (0.70 mmol) の 3-アミノピリジンから 250 mg の標題化合物を得た (収率 70.7%)。性状: 無色結晶, 融点: 216 - 220 °C, PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.89 (2H, s), 7.35 (2H, t), 7.62 (1H, s), 7.77 (2H, d), 8.00 (2H, d), 8.20 (2H, d), 8.29 (1H, d), 8.72 (1H, s), 10.52 (1H, s).

実施例 54: [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 4-ピリジンアミド (化合物 54) の合成:

実施例 38 と同様の方法で、300 mg (0.70 mmol) の化合物 29 と 66 mg (0.70 mmol) の 4-アミノピリジンから 26 mg の標題化合物を得た (

収率7.4 %)。性状：無色結晶，融点：>180 °C（分解），PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：4.88(2H, s), 7.38(1H, d), 7.53(2H, d), 7.65(1H, s), 7.78(2H, d), 7.99(1H, d), 8.18(2H, d), 8.45(2H, d), 10.68(1H, s).

実施例55：〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸2-ピリジンアミド（化合物55）の合成：

実施例38と同様の方法で、300 mg (0.70mmol) の化合物29と66mg (0.70mmol) の2-アミノピリジンから150 mgの標題化合物を得た（収率42.4%）。性状：無色結晶，融点：>180 °C（分解），PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：4.94(2H, s), 7.11(2H, t), 7.35(1H, d), 7.58(1H, s), 7.76-8.33(8H, m), 10.81(1H, s).

実施例56：3-{〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕アセチルアミノ}-N-エチルピリジニウムアイオダイド（化合物56）の合成：

60mlのアセトニトリルに1.50 g (2.97mmol) の化合物53を懸濁した後、2.37ml (29.6mmol) のヨウ化エチルを加え、13時間加熱環流した。反応液を室温まで放冷後、生じた結晶を濾取し、アセトンで洗浄し、1.5 gの標題化合物を得た（収率76.4%）。性状：淡黄色結晶，融点：171 - 172 °C（分解），PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：1.53(3 H, t), 4.66(2H, q), 4.98(2H, s), 7.41(1H, d), 7.67(1H, s), 7.82(2H, d), 8.01(1H, d), 8.13(1H, dd), 8.19(2H, d), 8.39(1H, d), 8.85(1H, d), 9.43(1H, s), 11.42(1H, s).

実施例57：3-{〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕アセチルアミノ}-N-メチルピリジニウムアイオダイド（化合物57）の合成：

実施例56と同様に、200 mg (0.396 mmol) の化合物53から169 mg の標題化合物を得た (収率65.9%)。性状：淡黄色結晶，融点：177 - 178 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 4.37(3H, s), 4.98(2H, s), 7.41(1H, d), 7.67(1H, s), 7.82(2H, d), 8.01(1H, d), 8.10(1H, dd), 8.19(2H, d), 8.38(1H, d), 8.73(1H, d), 9.35(1H, s), 11.38(1H, s)。

実施例58：4 - { [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] アセチルアミノ } - N - メチルピリジニウムアイオダイド (化合物58) の合成：

実施例56と同様に、46mg (0.091 mmol) の化合物54から29mgの標題化合物を得た (収率49.2%)。性状：淡黄色結晶，融点：178 - 181 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 4.20(3H, s), 4.97(2H, s), 7.41(1H, d), 7.71(1H, s), 7.81(2H, d), 8.00-8.04(3H, m), 8.18(2H, d), 8.73(2H, d), 11.83(1H, br)。

実施例59：1 - ベンジル - 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン (化合物59) の合成：

15mlのジメチルホルムアミド中に、1.00 g (2.70mmol) の化合物1を溶解し、氷冷下に140 mgの水素化ナトリウム (60%, in oil, 3.23mol)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液にさらにベンジルブロミド (385 μ l, 3.24mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に大過剰の水を注ぎ、析出した結晶を桐山ロートで濾取し、少量の水、ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧下乾燥して777 mgの標題化合物を得た (収率62.4%)。性状：無色結晶，融点：242 - 244 °C，PMR(δ ppm, CDCl₃): 5.21(2H, s), 7.07(1H, s), 7.17-7.37(6H, m), 7.57(2H, d), 8.04(1H, d), 8.31(2H, d)

実施例60：7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) -

1 - (4 - シアノベンジル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリン
ジオン (化合物60) の合成 :

実施例59と同様に、1.0 g (2.69mmol) の化合物 1 および540 mg (2.75mmol) の 4 - シアノベンジルブロミドから、460 mgの標題化合物を得た (収率34.9%)。性状：無色結晶，融点：> 200 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6) : 5.33(2H, s), 7.28(1H, s), 7.33(1H, d), 7.50(2H, d), 7.79(2H, d), 7.98(2H, d)。

実施例61 : 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) -
1 - (3 - シアノベンジル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリン
ジオン (化合物61) の合成 :

実施例59と同様に、1.0 g (2.69mmol) の化合物 1 および540 mg (2.75mmol) の 3 - シアノベンジルブロミドから、420 mgの標題化合物を得た (収率32.0%)。性状：無色結晶，融点：> 200 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6) : 5.29(2H, s), 7.29(1H, s), 7.32(1H, d), 7.5-7.6(1H, m), 7.6-7.8(5H, m), 7.98(1H, d), 8.20(2H, d)。

実施例62 : 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) -
1 - (2 - シアノベンジル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリン
ジオン (化合物62) の合成 :

実施例59と同様に、1.0 g (2.69mmol) の化合物 1 および540 mg (2.75mmol) の 2 - シアノベンジルブロミドから、310 mgの標題化合物を得た (収率23.8%)。性状：無色結晶，融点：> 200 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6) : 5.38(2H, s), 7.3-7.4(2H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.5-7.7(1H, m), 7.77(2H, d), 7.84(1H, d), 8.00(1H, d), 8.17(2H, d)。

実施例63 : 1 - (4 - アリルオキシカルボニルベンジル) - 7 - ク
ロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3
H) - キナゾリンジオン (化合物63) の合成 :

実施例59と同様に、2.0 g (5.39mmol) の化合物 1 および1.6 g (6.27mmol) の4-ブロモメチル安息香酸アリルエステルから、1.32 g の標題化合物を得た(収率44.9%)。性状：無色結晶，融点：190 - 191 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：4.78(2H, d), 5.2-5.4 (4H, m), 5.9-6.1(1H, m), 7.2-7.4(4H, m), 7.7-8.0(6H, m), 8.1-8.3(2H, m)。

実施例64：1-(3-カルボキシベンジル)-7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物64)の合成：

実施例6と同様に、1.0 g (1.83mmol) の化合物63から、750 mg の標題化合物を得た(収率80.9%)。性状：無色結晶，融点：> 250 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：5.16(2H, s), 7.1-7.3(4H, m), 7.64(2H, d), 7.72(2H, d), 7.83(1H, d), 8.04(2H, d), 12.8(1H, s, br)。

実施例65：1-(3-アリルオキシカルボニルベンジル)-7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物65)の合成：

実施例59と同様に、2.0 g (5.39mmol) の化合物 1 および1.6 g (6.27mmol) の3-ブロモメチル安息香酸アリルエステルから、1.85 g の標題化合物を得た(収率62.9%)。性状：無色結晶，融点：> 200 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：4.78(2H, d), 5.2-5.4(4H, m), 5.9-6.1(1H, m), 7.2-7.4(4H, m), 7.7-8.0(6H, m), 8.1-8.3(2H, m)。

実施例66：1-(3-カルボキシベンジル)-7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物66)の合成：

実施例6と同様に、1.5 g (2.75mmol) の化合物65から、1.28 g の標題化合物を得た(収率92.0%)。性状：無色結晶，融点：> 250 °C (分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：5.30(2H, s), 7.3-7.5(4H, m), 7

. 7-7.9(3H, m), 7.9-8.0(2H, m), 8.19(2H, d), 13.2(1H, s, br).

実施例67: 7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(4-(3-ピリジル)アミノカルボニルベンジル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン(化合物67)の合成:

実施例38と同様に、100 mg (0.2 mmol) の化合物64および19mg (0.2 mmol) の3-アミノピリジンから、91mgの標題化合物を得た(収率80.0%)。性状: 無色結晶, 融点: >150 °C (分解), PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 5.34(2H, s), 7.2-7.5(6H, m), 7.7-8.0(5H, m), 8.1-8.3(4H, m), 8.90(1H, s), 10.41(1H, s).

実施例68: 7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(3-(3-ピリジル)アミノカルボニルベンジル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン(化合物68)の合成:

実施例38と同様に、100 mg (0.2 mmol) の化合物66および19mg (0.2 mmol) の3-アミノピリジンから、96mgの標題化合物を得た(収率85.0%)。性状: 無色結晶, 融点: >150 °C (分解), PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 5.33(2H, s), 7.3-7.5(6H, m), 7.7-8.0(5H, m), 8.1-8.3(4H, m), 8.90(1H, s), 10.46(1H, s).

実施例69: 4-(7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル)メチルベンゾイルグリシン(化合物69)の合成:

実施例38と同様に、250 mg (0.5 mmol) の化合物64および85mg (0.2 mmol) のグリシン t-ブチルエステルから、310 mgの相当する t-ブチルエステル誘導体を得た。

この誘導体から実施例29と同様の方法で、230 mgの標題化合物を得た(収率82.0%)。性状: 無色結晶, 融点: >170 °C (分解), PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 3.89(2H, d), 5.29(2H, s), 7.2-7.4(4H, m), 7.7-8.0(5H, m), 8.20(1H, d), 8.80(1H, t), 11.95(1H, s, br).

実施例70：3-(7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル))-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル)メチルベンゾイルグリシン(化合物70)の合成：

実施例38と同様に、250 mg (0.5 mmol) の化合物66および85 mg (0.2 mmol) のグリシン t-ブチルエステルから、310 mgの相当する t-ブチルエステル誘導体を得た。

この誘導体から実施例29と同様の方法で、220 mgの標題化合物を得た(収率78.0%)。性状：無色結晶，融点：>170 °C(分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：3.91(2H, d), 5.28(2H, s), 7.3-7.5(4H, m), 7.7-8.0(5H, m), 8.20(2H, d), 8.83(1H, t), 12.60(1H, s, br)。

実施例71：7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(4-ニトロベンジル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物71)の合成：

実施例59と同様に、3.71 g (10mmol) の化合物1および2.38 g (11mmol) の4-ニトロベンジルブロミドから、4.96 gの標題化合物を得た(収率98.0%)。性状：無色結晶，融点：>235 °C(分解)，PMR(δ ppm, DMSO- d_6)：5.39(2H, s), 7.33-8.21(11H, m)。

実施例72：1-(4-アミノベンジル)-7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物72)の合成：

1.0 g (1.98mmol) の化合物71をTHF (100ml) と酢酸 (5 ml) の混合溶液に溶解し、400 mgの酸化白金を添加し、水素添加した。6時間後、触媒を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン：酢酸エチル=30：1)で精製し、イソプロピルエーテルから結晶化し、425 mgの標題化合物を得た(収率45.2%)。性状：無色結晶，融点：191 - 192 °C，PMR(δ ppm, CDCl₃)：3.08(2H, br), 5.08(2H, s), 6.62-8.33(11H, m)。

実施例73：7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(4-サクシニルアミノベンジル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物73)の合成：

300 mg (0.63mmol) の化合物72および100 mg (1 mmol) の無水コハク酸をTHF(10ml)に溶解し、2時間加熱環流した。反応液を減圧留去し、クロロホルムから結晶化し、253 mgの標題化合物を得た(収率69.7%)。性状：無色結晶，融点：175 - 177 °C，PMR(δ ppm, CDCl_3)：2.50(4H, m), 5.18(2H, s), 7.20-8.23(11H, m), 9.94(1H, s), 12.07(1H, s)。

実施例74：7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(2-t-ブトキシカルボニルアミノベンジル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物74)の合成：

実施例59と同様に、1.05 g (2.83mmol) の化合物1および894 mg (3.12mmol) の2-t-ブトキシカルボニルアミノベンジルブロミドから、1.08mgの標題化合物を得た(収率66.3%)。性状：無色結晶，融点：176 - 178 °C，PMR(δ ppm, CDCl_3)：1.52(9H, s), 5.20(2H, s), 6.64(1H, s), 6.96-8.31(11H, m)。

実施例75：1-(2-アミノベンジル)-7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物75)の合成：

実施例29と同様の方法で、950 mg (1.65mmol) の化合物74から751 mgの標題化合物を得た(収率95.7%)。性状：無色結晶，融点：228 - 230 °C，PMR(δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$)：4.96(2H, s), 5.15(2H, s), 6.44-8.22(11H, m)。

実施例76：7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(2-サクシニルアミノベンジル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物76)の合成：

実施例73と同様の方法で、100 mg (1.65mmol) の化合物75から94 mgの標題化合物を得た (収率77.7%)。性状：無色結晶，融点：148 - 152 °C，PMR (δ ppm, DMSO- D_6) : 2.58(4H, m), 5.08(2H, s), 7.00-8.22(11H, m), 9.77(1H, s)。

実施例 77 : [3 - (3 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 3 - ピリジンアミド (化合物 77) の合成 :

化合物 14 を出発物質として、実施例 25 と同様の方法で [3 - (3 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 *t* - ブチルエステルを得、さらに実施例 29 と同様の方法で [3 - (3 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸を得た。

続いて、実施例 38 と同様の方法で、500 mg (1.04 mmol) の [3 - (3 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸と 98 mg (1.04 mmol) の 3 - アミノピリジンから 332 mg の標題化合物を得た (収率 55.8%)。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.83(2H, d), 4.92(2H, s), 5.30(1H, d), 5.42(1H, d), 5.95 - 6.03(1H, m), 7.17(1H, q), 7.23(1H, d), 7.38(1H, s), 7.69(1H, t), 7.94(1H, d), 8.02(1H, d), 8.33(1H, d), 8.51(1H, d), 8.56(1H, s), 8.83(1H, s), 8.95(1H, s)。

実施例 78 : [3 - (3 - カルボキシベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 3 - ピリジンアミド (化合物 78) の合成 :

実施例 6 と同様の方法で、286 mg (0.52 mmol) の化合物 77 から 230 mg の標題化合物を得た (収率 86.7%)。

性状：無色結晶，融点： $>200^{\circ}\text{C}$ （分解），PMR（ δ ppm, DMSO - d_6 ）：4.88(2H, s), 7.38(2H, d), 7.64(1H, s), 7.86(1H, t), 8.01(2H, d), 8.31(2H, t), 8.41(1H, d), 8.72(2H, s), 10.52(1H, s), 13.4(1H, br).

実施例 79：3 - { [3 - (3 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] アセチルアミノ } - N - エチルピリジニウムアイオダイド（化合物 79）の合成：

実施例 56 と同様の方法で、100 mg (0.19 mmol) の化合物 78 から 65 mg の標題化合物を得た（収率 49.9%）。性状：無色結晶，融点： $>200^{\circ}\text{C}$ （分解），PMR（ δ ppm, DMSO - d_6 ）：1.53(3H, t), 4.66(2H, q), 4.98(2H, s), 7.41(1H, d), 7.67(1H, s), 7.87(1H, t), 7.96(1H, s), 8.02(1H, d), 8.13(1H, t), 8.33(1H, d), 8.41(1H, t), 8.71(1H, s), 9.43(1H, s), 11.41(1H, s), 13.35(1H, br).

実施例 80：[7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸ベンジルアミド（化合物 80）の合成：

実施例 38 と同様の方法で、300 mg (0.70 mmol) の化合物 29 と 76 μ l (0.70 mmol) の 3 - アミノピリジンから 250 mg の標題化合物を得た（収率 68.9%）。性状：無色結晶，融点： $215 - 216^{\circ}\text{C}$ ，PMR（ δ ppm, DMSO - d_6 ）：4.30(2H, d), 4.75(2H, s), 7.15(2H, d), 7.23 - 7.40(5H, m), 7.81(2H, d), 7.98(1H, d), 8.21(2H, d), 8.66(1H, t).

実施例 81：[7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 4 - ピコリルアミド（化合物 81）の合成：

実施例 38 と同様の方法で、300 mg (0.70 mmol) の化合物 29 と 71 μ l (0.70 mmol) の 4 - アミノメチルピ

リジンから 160 mg の標題化合物を得た (収率 44.0%)。性状：無色結晶，融点：>200 °C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 4.31(2H, d), 4.79(2H, s), 7.16(2H, d), 7.39(1H, d), 7.45(1H, s), 7.81(2H, d), 7.98(1H, d), 8.21(2H, d), 8.46(2H, d), 8.93(1H, t)

実施例 82 : [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 5-インドールアミド (化合物 82) の合成 :

実施例 38 と同様の方法で、300 mg (0.70 mmol) の化合物 29 と 92 mg (0.70 mmol) の 5-アミノインドールから 257 mg の標題化合物を得た (収率 67.6%)。性状：無色結晶，融点：222 - 224 °C，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 4.86(2H, s), 6.37(1H, s), 7.16(1H, d), 7.31 - 7.40(3H, m), 7.59(1H, s), 7.77 - 7.82(3H, m), 8.00(1H, d), 8.21(2H, d), 10.04(1H, s), 11.01(1H, s).

実施例 83 : 3-{[7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル]アセチルアミノ}- (N-tert-ブトキシカルボニルメチルピリジニウム) プロマイド (化合物 83) の合成 :

実施例 56 と同様の方法で、100 mg (0.20 mmol) の化合物 53 と 58 μ l (0.39 mmol) のプロモ酢酸 tert-ブチルから 113 mg の標題化合物を得た (収率 81.5%)。性状：無色結晶，融点：>200 °C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 1.44(9H, s), 4.97(2H, s), 5.59(2H, s), 7.39(1H, d), 7.69(1H, s), 7.80(2H, d), 7.99(1H, d), 8.18 - 8.20(3H, m), 8.47(1H, d), 8.77(1H, d), 9.49(1H, s), 11.51(1H, s).

実施例 84 : 3-{[7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル]

アセチルアミノ}-N-カルボキシメチルピリジニウムブロマイド
(化合物 8 4) の合成:

実施例 2 9 と同様の方法で、9 4 m g (0 . 1 3 m m o l) の化合物 8 3 から 8 2 m g の標題化合物を得た (定量的) 。性状: 無色結晶, 融点: 156 - 157 °C, P M R (δ ppm, DMSO - d₆) : 4.98(2 H, s), 5.60(2H, s), 7.40(1H, d), 7.70(1H, s), 7.82(2H, d), 8.00(1H, d), 8.19(3H, m), 8.49(1H, d), 8.79(1H, d), 9.49(1H, s), 11.56(1H, s).

実施例 8 5 : [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 4 - ピリミジニルアミド (化合物 8 5) の合成:

実施例 3 8 と同様の方法で、3 0 0 m g (0 . 7 0 m m o l) の化合物 2 9 と 6 7 m g (0 . 7 0 m m o l) の 4 - アミノピリミジンから 6 0 m g の標題化合物を得た (収率 1 6 . 9 %) 。性状: 無色結晶, 融点: 217 - 219 °C, P M R (δ ppm, DMSO - d₆) : 4.96 (2H, s), 7.38(1H, d), 7.79(1H, s), 7.81(2H, d), 7.99(2H, d), 8.19(2H, d), 8.68(1H, d), 8.93(1H, s), 11.27(1H, s).

実施例 8 6 : [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸イソプロピルアミド (化合物 8 6) の合成:

実施例 3 8 と同様の方法で、3 0 0 m g (0 . 7 0 m m o l) の化合物 2 9 と 5 9 m l (0 . 7 0 m m o l) のイソプロピルアミンから 1 3 0 m g の標題化合物を得た (収率 3 9 . 5 %) 。性状: 無色結晶, 融点: 223 - 224 °C, P M R (δ ppm, DMSO - d₆) : 1.02 (3H, s), 1.04(3H, s), 3.81-3.86(1H, m), 4.58(2H, s), 7.30(1H, s), 7.35(1H, d), 7.79(2H, d), 7.96(1H, d), 8.04(1H, d), 8.17(2H, d).

実施例 8 7 : [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 4

－（２－アミノ）ピリミジニルアミド（化合物 87）の合成：

実施例 38 と同様の方法で、300 mg（0.70 mmol）の化合物 29 と 77 mg（0.70 mmol）の 2,5-ジアミノピリミジンから 190 mg の標題化合物を得た（収率 52.1%）。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ δ ppm, DMSO - d₆）：4.83(2H, s), 6.49(2H, s), 7.37(1H, d), 7.57(1H, s), 7.89(2H, d), 7.97(1H, d), 8.18(2H, d), 8.34(2H, s), 10.30(1H, s)。

実施例 88：〔7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸シトシンアミド（化合物 88）の合成：

実施例 38 と同様の方法で、300 mg（0.70 mmol）の化合物 29 と 85 mg（0.70 mmol）のシトシンから 101 mg の標題化合物を得た（収率 27.6%）。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ δ ppm, DMSO - d₆）：4.92(2H, s), 6.96(1H, d), 7.38(1H, d), 7.65(1H, s), 7.80(2H, d), 7.85(1H, d), 7.98(1H, d), 8.19(2H, d), 11.08(1H, br), 11.58(1H, br)。

実施例 89：〔7-クロロ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸 3-ピリジルアミド（化合物 89）の合成：

化合物 135 を出発物質として、実施例 25 と同様の方法で〔7-クロロ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸 t-ブチルエステルを得、さらに実施例 29 と同様の方法で〔7-クロロ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸を得た。

続いて、実施例 38 と同様の方法で、300 mg（0.71 mmol）の〔7-クロロ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)

－2, 4 (1 H, 3 H)－キナゾリンジオン－1－イル〕酢酸と 66 mg (0.71 mmol) の 3－アミノピリジンから 261 mg の標題化合物を得た (収率 73.4%)。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR (δ ppm, DMSO－d₆) : 3.86(3H, s), 4.88(2H, s), 7.21(2H, d), 7.35(2H, t), 7.62(1H, s), 7.98(2H, d), 8.12(2H, d), 8.28(1H, d), 8.70(1H, s), 10.52(1H, s)。

実施例 90 : 3－{〔7－クロロ－3－(4－メトキシベンゼンスルホニル)－2, 4 (1 H, 3 H)－キナゾリンジオン－1－イル〕アセチルアミノ}－N－エチルピリジニウムアイオダイド (化合物 90) の合成 :

実施例 56 と同様の方法で、200 mg (0.40 mmol) の化合物 89 から 229 mg の標題化合物を得た (収率 87.2%)。性状：無色結晶，融点：170－172℃，PMR (δ ppm, DMSO－d₆) : 1.50(3H, t), 3.87(3H, s), 4.64(2H, q), 4.97(2H, s), 7.22(2H, d), 7.39(1H, d), 7.65(1H, s), 7.99(1H, d), 8.12(2H, d), 8.37(1H, d), 8.83(1H, d), 9.42(1H, s), 11.40(1H, s)。

実施例 91 : 〔7－クロロ－3－(4－クロロベンゼンスルホニル)－2, 4 (1 H, 3 H)－キナゾリンジオン－1－イル〕酢酸 5－キノリルアミド (化合物 91) の合成 :

実施例 38 と同様の方法で、300 mg (0.70 mmol) の化合物 29 と 101 mg (0.70 mmol) の 5－アミノキノリンから 245 mg の標題化合物を得た (収率 63.0%)。性状：無色結晶，融点：218－220℃，PMR (δ ppm, DMSO－d₆) : 5.02(2H, s), 7.39(1H, d), 7.64(1H, t), 7.72－7.81(5H, m), 7.89(1H, d), 8.00(1H, d), 8.21(2H, d), 8.36(1H, d), 8.92(1H, d), 10.32(1H, s)。

実施例 92 : 〔7－クロロ－3－(4－クロロベンゼンスルホニル)－2, 4 (1 H, 3 H)－キナゾリンジオン－1－イル〕酢酸 4

－（４－ｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）アミド（化合物 9 2）の合成：

実施例 3 8 と同様の方法で、5 0 0 m g（1. 1 7 m m o l）の化合物 2 9 と 3 2 3 m g（1. 1 7 m m o l）の 4－（1－ｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－４－イル）アニリンから 6 0 8 m g の標題化合物を得た（収率 7 6. 9 %）。性状：無色結晶，融点：195－197 °C，PMR（ δ ppm, DMSO－d₆）：1.40(9H, s), 3.02(4H, br), 3.43(4H, br), 4.80(2H, s), 6.90(2H, d), 7.38(3H, t), 7.55(1H, s), 7.80(2H, d), 7.97(1H, d), 8.18(2H, d), 10.05(1H, s)。

実施例 9 3：〔７－クロロ－３－（４－クロロベンゼンスルホニル）－２，４（１H，３H）－キナゾリンジオン－１－イル〕酢酸（４－ピペラジン－１－イル）アミド（化合物 9 3）の合成：

実施例 2 9 と同様の方法で、4 0 6 m g（0. 6 9 m m o l）の化合物 9 2 から 2 2 0 m g の標題化合物を得た（収率 5 4. 2 %）。性状：無色結晶，融点：176－178 °C，PMR（ δ ppm, DMSO－d₆）：3.14－3.21(8H, m), 4.81(2H, s), 6.93(2H, d), 7.34－7.42(3H, m), 7.55(1H, s), 7.79(2H, d), 7.97(1H, d), 8.18(2H, d), 10.11(1H, br)。

実施例 9 4：〔７－クロロ－３－（４－メチルベンゼンスルホニル）－２，４（１H，３H）－キナゾリンジオン－１－イル〕酢酸 3－ピリジルアミド（化合物 9 4）の合成：

化合物 3 7 を出発物質として、実施例 2 5 と同様の方法で〔７－クロロ－３－（４－メチルベンゼンスルホニル）－２，４（１H，３H）－キナゾリンジオン－１－イル〕酢酸 ｔ－ブチルエステルを得、さらに実施例 2 9 と同様の方法で〔７－クロロ－３－（４－メチルベンゼンスルホニル）－２，４（１H，３H）－キナゾリンジオン－１－イル〕酢酸を得た。

続いて、実施例 3 8 と同様の方法で、1. 0 g（2. 4 5 m m o

1) の化合物 29 と 23.0 mg (2.45 mmol) の〔7-クロロ-3-(4-メチルベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸から 1.0 g の標題化合物を得た (収率 84.2%)。性状：無色結晶，融点：151 - 153 °C，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 2.41(3H, s), 4.88(2H, s), 7.35(2H, t), 7.51(2H, d), 7.61(1H, s), 7.97(2H, d), 8.06(2H, d), 8.28(1H, d), 8.70(1H, d), 10.53(1H, s)。

実施例 95 : 3 - { [3 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 3 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] アセチルアミノ } - N - エチルピリジニウムアイオダイド (化合物 95) の合成 :

実施例 56 と同様の方法で、500 mg (1.03 mmol) の化合物 94 から 460 mg の標題化合物を得た (収率 69.7%)。性状：無色結晶，融点：157 - 159 °C，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 1.51(3H, t), 2.42(3H, s), 4.64(2H, q), 4.97(2H, s), 7.39(1H, d), 7.51(2H, d), 7.64(1H, s), 7.98 - 8.11(4H, m), 8.37(1H, d), 8.82(1H, d), 9.41(1H, s), 11.38(1H, s)。

実施例 96 : [3 - ベンゼンスルホニル - 7 - クロロ - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 3 - ピリジルアミド (化合物 96) の合成 :

化合物 11 を出発物質として、実施例 25 と同様の方法で〔3-ベンゼンスルホニル-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸 t-ブチルエステルを得、さらに実施例 29 と同様の方法で〔3-ベンゼンスルホニル-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸を得た。

続いて、実施例 38 と同様の方法で、500 mg (1.30 mmol) の〔3-ベンゼンスルホニル-7-クロロ-2,4-(1H,

3 H) - キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸と 123 mg (1.30 mmol) の 3-アミノピリジンから 390 mg の標題化合物を得た (収率 63.7%)。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 4.87(2H, s), 7.34-7.39(2H, m), 7.62(1H, s), 7.70(2H, t), 7.80(1H, t), 7.98(2H, d), 8.19(2H, d), 8.29(1H, d), 8.70(1H, s), 10.50(1H, s).

実施例 97: 3-[(3-ベンゼンスルホニル-7-クロロ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル) アセチルアミノ]-N-エチルピリジニウムアイオダイド (化合物 97) の合成:

実施例 56 と同様の方法で、200 mg (0.42 mmol) の化合物 96 から 100 mg の標題化合物を得た (収率 38.0%)。性状: 無色結晶, 融点: 99-101 °C, PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 1.52(3H, t), 4.66(2H, q), 4.97(2H, s), 7.41(1H, d), 7.67(1H, s), 7.73(2H, t), 8.01(1H, d), 8.13(1H, t), 8.20(2H, d), 8.39(1H, t), 8.85(1H, d), 9.43(1H, s), 11.40(1H, s).

実施例 98: [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 4-S-(2-t-ブトキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ) エチルアニリド (化合物 96) の合成:

実施例 38 と同様の方法で、500 mg (1.30 mmol) の化合物 29 と 392 mg (1.17 mmol) の 4-アミノブトキシカルボニルメチルアニリンから 500 mg の標題化合物を得た (収率 63.1%)。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 1.34(18H, s), 2.79-2.86(2H, m), 3.95-4.03(2H, s), 4.83(2H, s), 7.16(2H, d), 7.37(1H, d), 7.43(2H, d), 7.56(1H, s), 7.78(2H, d), 7.98(1H, d), 8.17(2H, d), 10.19(1H, s).

実施例 99 : [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 4-L-フェニルアラニンアミド (化合物 99) の合成 :

実施例 29 と同様の方法で、400 mg (0.59 mmol) の化合物 98 から 310 mg の標題化合物を得た (定量的)。性状 : 無色結晶, 融点 : 191 - 193 °C, PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 2.97-3.10(2H, m), 4.14(1H, br), 4.85(2H, s), 7.21(2H, d), 7.37(1H, d), 7.50(2H, d), 7.56(1H, s), 7.80(2H, d), 7.98(1H, d), 8.16-8.21(4H, m), 10.32(1H, s).

実施例 100 : [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 2,4-ジ-tert-ブトキシカルボニルアニリド (化合物 100) の合成 :

実施例 38 と同様の方法で、500 mg (1.17 mmol) の化合物 29 と 342 mg (1.17 mmol) の 2,4-ジ-tert-ブトキシカルボニルアニリンから 239 mg の標題化合物を得た (収率 62.3%)。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 1.57(18H, s), 4.87(2H, s), 7.40(1H, d), 7.65(1H, s), 7.80(2H, d), 8.00(1H, d), 8.11(1H, s), 8.20(2H, d), 8.36(2H, s), 10.68(1H, s).

実施例 101 : [7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 2,4-ジカルボキシアニリド (化合物 101) の合成 :

実施例 29 と同様の方法で、304 mg (0.43 mmol) の化合物 100 から 239 mg の標題化合物を得た (収率 93.8%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 218 - 220 °C, PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 4.86(2H, s), 7.38(1H, d), 7.65(1H, s), 7.78(2H, d), 7.99(1H,

d), 8.17 – 8.19(3H, m), 8.39(2H, s), 10.62(1H, s).

実施例 102 : 7-クロロ-3-(1-メチルピロール-3-スルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 102) の合成 :

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、および1-メチルピロール-3-スルホンアミドを用い、実施例36と同様の方法で、N-(1-メチルピロール-3-スルホニル)-N'-(2-メトキシカルボニル-5-クロロフェニル)ウレアを得、さらに、1.89g (5.08 mmol) のN-(1-メチルピロール-3-スルホニル)-N'-(2-カルボキシ-5-クロロフェニル)ウレアから712mgの標題化合物を得た(収率41.3%)。性状：無色結晶，融点：>200°C(分解)，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 3.71(3H, s), 6.61(1H, s), 6.90(1H, s), 7.12(1H, s), 7.23(1H, d), 7.72(1H, s), 7.86(1H, d), 11.59(1H, br)。

実施例 103 : [7-クロロ-3-(1-メチルピロール-3-スルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル] 酢酸 3-ピリジルアミド (化合物 103) の合成 :

化合物102を出発物質として、実施例25と同様の方法で〔7-クロロ-3-(1-メチルピロール-3-スルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸 t-ブチルエステルを得、さらに実施例29と同様の方法で〔7-クロロ-3-(1-メチルピロール-3-スルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸を得た。

続いて、実施例38と同様の方法で、410mg (1.03 mmol) の3-〔7-クロロ-3-(1-メチルピロール-3-スルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル〕

酢酸と 97 mg (1.03 mmol) の 3-アミノピリジンから 45 mg の標題化合物を得た (収率 9.2%)。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 4.92(2H, s), 6.64(1H, s), 6.92(1H, s), 7.36(1H, d), 7.42(1H, q), 7.62(1H, s), 7.76(1H, s), 7.98(1H, d), 8.03(1H, d), 8.33(1H, d), 8.76(1H, s), 10.60(1H, s)

実施例 104 : 7-クロロ-3-(4-エトキシカルボニル-1-メチルピラゾール-5-スルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 104) の合成 :

1.26 g (4.89 mmol) の 1-メチル-4-エトキシカルボニルピラゾール-5-スルホニルイソシアネートと、839 mg (4.89 mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、712 mg の標題化合物を得た (収率 35.3%)。性状：無色結晶，融点：222-224 °C，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 1.05(3H, t), 2.09(3H, s), 4.04(2H, q), 4.25(2H, s), 7.15(1H, s), 7.29(1H, s), 7.91(1H, d), 8.02(1H, s), 11.92(1H, br)

実施例 105 : 3-(7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル)アセチルアミノフェノキシリン酸 (化合物 105) の合成 :

35 ml の無水 THF、および 2 ml のジメチルホルムアミドに 1.00 g (1.92 mmol) の化合物 40 を溶解し、606 mg (8.65 mmol) のテトラゾール、および 689 mg (2.88 mmol) の N, N'-ジエチル-1,5-ジヒドロ-2,4,3-ベンゾジオキサホスフェピン-3-アミンを加えて、室温で 1 時間半攪拌した。反応液に大過剰の水を注いで酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥し、減圧濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）で精製して687mgの3-〔7-クロロ-3-（4-クロロベンゼンスルホニル）-2, 4（1H, 3H）-キナゾリンジオン-1-イル〕アセチルアミノフェノキシ-2, 4, 3-ベンゾジオキサホスフェピンを得た。

続いて、10mlのジクロロメタンに595mg（0.87mmol）の3-〔7-クロロ-3-（4-クロロベンゼンスルホニル）-2, 4（1H, 3H）-キナゾリンジオン-1-イル〕アセチルアミノフェノキシ-2, 4, 3-ベンゾジオキサホスフェピンを懸濁し、-25℃に冷却した。冷却下、256mg（1.48mmol）のm-クロロ過安息香酸を加えて30分撹拌した。反応液に過剰の水を注いだ後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮してホスフェート体の粗生成物を得た。得られた粗生成物を20mlのジオキサンに懸濁して、70mgのパラジウム炭素（10%）を加えて水素気流下一晩撹拌した。反応液をセライトで濾過し、さらに少量のジメチルホルムアミドで洗い込み、ろ液を濃縮した。得られた油状物質を酢酸エチルで結晶化して、乾燥し256mgの標的化合物を得た（収率49.2%）。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ δ ppm, DMSO - d₆）：4.85(2H, s), 6.89(1H, d), 7.27(1H, t), 7.33 - 7.40(2H, m), 7.48(1H, s), 7.62(1H, s), 7.81(2H, d), 7.99(1H, d), 8.20(2H, d), 10.41(1H, s)。

実施例 106：1-〔4-（2, 3-ビス-tert-ブトキシカルボニルグアニジノ）ベンジル-7-クロロ-3-（4-クロロベンゼンスルホニル）-2, 4（1H, 3H）-キナゾリンジオン（化合物106）の合成：

200 mg (0.42 mmol) の化合物 72、174 mg (0.63 mmol) の N, N' - t - ブトキシカルボニルチオウレア、および 121 mg (0.63 mmol) の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル カルボジイミド塩酸塩を 5 ml の DMF に溶解して、室温で 7 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧で溜去した後、残分を酢酸エチルに溶解させて、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧濃縮して得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付してジクロロメタンで溶出した。目的物画分を減圧濃縮して得られた結晶にイソプロピルエーテルを加えて濾取し、減圧加熱乾燥して 132 mg の標的化合物を得た (収率 43.7%)。性状：無色結晶，融点：180 °C (分解)，PMR (δ ppm, CDCl₃): 1.49(9H, s), 1.53(9H, s), 5.17(2H, s), 7.08 - 8.33(11H, m), 10.35(1H, s), 11.60(1H, s)。

実施例 107: 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 1 - (4 - グアニジノベンジル) - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (化合物 107) の合成:

実施例 29 と同様の方法で、218 mg (0.30 mmol) の化合物 106 から 103 mg の標題化合物を得た (収率 65.6%)。性状：無色結晶，融点：163 - 165 °C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO - d₆): 5.25(2H, s), 7.0 - 8.2(15H, m)。

実施例 108: 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 1 - フェナシル - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (化合物 108) の合成:

371 mg の化合物 1 (1.00 mmol) と 239 mg の臭化フェナシル (1.20 mmol) とから、実施例 25 と同様にして 437 mg の標題化合物を得た (収率 89.4%)。性状：無色結

晶，融点：269 - 270 °C -(分解)，PMR (δ ppm, DMSO - d6) : 5.67(2H, s), 7.3 - 8.2(12H, m).

実施例 109 : 1 - (ベンジルオキシメチル) - 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 109) の合成 :

371 mg の化合物 1 (1.00 mmol) と 192 mg の塩化ベンジルオキシメチル (1.20 mmol) とから、実施例 25 と同様にして 407 mg の標題化合物を得た (収率 82.9%)。性状：無色結晶，融点：186 - 187 °C (分解)，PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.66(2H, s), 5.56(2H, s), 7.1 - 8.3(12H, m).

実施例 110 : [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 4 - [3 - (t - ブチルオキシカルボニル) プロピルオキシ] アニリド (化合物 110) の合成 :

実施例 38 と同様の方法で、500 mg (1.16 mmol) の化合物 29 と 300 mg (1.19 mmol) の 4 - (4 - アミノフェノキシ) 酪酸 t - ブチルと 119 mg (1.28 mmol) から 510 mg の標題化合物を得た (収率 66.4%)。性状：無色結晶，融点：204 - 205 °C，PMR (δ ppm, DMSO - d6) : 1.39(9 H, s), 1.8 - 1.9(2H, m), 2.34(2H, t), 3.92(2H, t), 4.80(2H, s), 6.87(2H, d), 7.3 - 7.5(3H, m), 7.58(1H, s), 7.79(2H, d), 7.97(1H, d), 8.18(2H, d), 10.12(1H, s)

実施例 111 : [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 4 - (3 - カルボキシルプロピルオキシ) アニリド (化合物 111) の合成 :

実施例 29 と同様の方法で、350 mg (0.53 mmol) の

化合物 1 1 0 から 2 3 0 m g の標題化合物を得た（収率 7 1 . 8 %）。性状：無色結晶，融点：>200°C（分解），P M R（ δ ppm, DMSO - d₆）：1.8 - 2.0(2H, m), 2.36(2H, t), 3.93(2H, t), 4.80(2H, s), 6.87(2H, d), 7.3 - 7.5(3H, m), 7.58(1H, s), 7.79(2H, d), 7.97(1H, d), 8.18(2H, d), 10.13(1H, s)

実施例 1 1 2 : 1 - (2 - アリルオキシカルボニルベンジル) - 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 1 1 2) の合成 :

1. 3 8 g (6. 3 6 m m o l) の 4 - クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、2. 0 0 g (5. 7 8 m m o l) の 2 - (2 - アリルオキシカルボニルベンジル) アミノ - 4 - クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、1. 5 0 g の標題化合物を得た（収率 4 7 . 6 %）。性状：無色結晶，融点：155 - 156 °C，P M R（ δ ppm, DMSO - d₆）：4.83(2H, d), 5.2 - 5.5(4H, m), 6.0 - 6.2(1H, m), 7.1 - 7.2(2H, m), 7.3 - 7.5(5H, m), 7.7 - 7.8(2H, m), 7.9 - 8.1(2H, m), 8.1 - 8.2(2H, m)

実施例 1 1 3 : 1 - (2 - カルボキシルベンジル) - 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 1 1 3) の合成 :

1. 2 5 g (2. 2 9 m m o l) の化合物 1 1 2 から、実施例 6 と同様にして、7 0 4 m g の標題化合物を得た（収率 6 0 . 7 %）。融点：>250°C，P M R（ δ ppm, DMSO - d₆）：5.53(2H, s), 7.1 - 7.2(2H, m), 7.3 - 7.5(3H, m), 7.7 - 7.9(2H, m), 7.9 - 8.0(2H, m), 8.1 - 8.2(2H, m)

実施例 1 1 4 : 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 1 - (3 - ピリジルメチル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 1 1 4) の合成 :

580 mg (2.68 mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、600 mg (2.28 mmol) の 4-クロロ-2-(3-ピリジルメチル)アミノ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、175 mg の標題化合物を得た (収率 16.6%)。

性状：無色結晶，融点：>190°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 5.29(2H, s), 7.3–7.4(2H, m), 7.39(1H, s), 7.68(1H, d), 7.79(2H, d), 7.97(1H, d), 8.20(2H, d), 8.46(1H, d), 8.57(1H, d)

実施例 115 : 7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(2-ピリジルメチル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 115) の合成 :

950 mg (4.35 mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、950 mg (3.61 mmol) の 4-クロロ-2-(2-ピリジルメチル)アミノ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、600 mg の標題化合物を得た (収率 36.0%)。

性状：無色結晶，融点：>180°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 5.29(2H, s), 7.3–7.5(4H, m), 7.7–7.8(3H, m), 7.97(1H, d), 8.17(2H, d), 8.48(1H, d)

実施例 116 : 7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-(4-ピリジルメチル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 116) の合成 :

655 mg (3.01 mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、620 mg (2.35 mmol) の 4-クロロ-2-(4-ピリジルメチル)アミノ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、220 mg の標題化合物を得た (収率 16.6%)。

性状：無色結晶，融点：>240°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 5.35(2H, s), 7.2–7.4(5H, m), 7.4–7.8(4H, m), 8.01(1H, d), 8.50(2H, d), 11.85(1H, s)

実施例 1 1 7 : 3 - { [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] メチル } - N - エチルピリジニウムアイオダイド (化合物 1 1 7) の合成 :

実施例 5 6 と同様に, 6 0 m g (0 . 1 3 0 m m o l) の化合物 1 1 4 から 6 0 m g の標題化合物を得た (収率 7 4 . 6 %) 。性状 : 淡黄色結晶, 融点 : >150°C (分解) , P M R (δ ppm, DMSO - d₆) : 1.49(3H, t), 4.56(2H, s), 5.43(2H, s), 7.38(1H, d), 7.49(1H, s), 7.80(2H, d), 8.01(1H, d), 8.1-8.2(3H, m), 8.52(1H, d), 9.0-9.1(2H, m)

実施例 1 1 8 4 - { [3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] メチル } - N - エチルピリジニウムアイオダイド (化合物 1 1 8) の合成 :

実施例 5 6 と同様に, 1 0 0 m g (0 . 2 1 7 m m o l) の化合物 1 1 6 から 7 5 m g の標題化合物を得た (収率 5 4 . 5 %) 。性状 : 淡黄色結晶, 融点 : >250°C (分解) , P M R (δ ppm, DMSO - d₆) : 1.51(3H, t), 4.57(2H, d), 5.59(2H, s), 7.3-7.4(3H, m), 7.58(1H, d), 8.0-8.1(3H, m), 8.98(2H, d), 11.89(1H, s)

実施例 1 1 9 : 2 - { [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] メチル } - N - カルボキシルメチルピリジニウムブロマイド (化合物 1 1 9) の合成 :

実施例 5 6 と同様の方法で, 4 0 m g (0 . 0 8 7 m m o l) の化合物 1 1 4 と 7 0 μ l (0 . 4 7 m m o l) のプロモ酢酸 t - ブチルを反応させ, 2 - { [3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イ

ル}メチル}-N-酢酸t-ブチル-ピリジニウムブロマイドを合成し、引き続き実施例29と同様の方法で、10mgの標題化合物を得た(収率19.5%)。性状:無色結晶,融点:>200°C(分解), PMR(δ ppm, DMSO-d₆): 5.43(2H, s), 5.47(2H, s), 7.38(1H, d), 7.47(1H, s), 7.80(2H, d), 8.01(1H, d), 8.1-8.2(2H, m), 8.63(1H, d), 8.95(2H, s)

実施例120: 7-クロロ-3-[4-(ピラゾール-3-イル)ベンゼンスルホニル]-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン(化合物120)の合成:

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、および4-(ピラゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドを用い、実施例36と同様の方法で、N-[4-(ピラゾール-3-イル)ベンゼンスルホニル]-N'-(2-メトキシカルボニル-5-クロロフェニル)ウレアを得、さらに、1.70g(4.04mmol)のN-[4-(ピラゾール-3-イル)ベンゼンスルホニル]-N'-(2-カルボキシル-5-クロロフェニル)ウレアから870mgの標題化合物を得た(収率53.5%)。性状:無色結晶,融点:124-126°C(分解), PMR(δ ppm, CDCl₃-CD₃OD): 6.73(1H, s), 7.09(1H, s), 7.16(2H, d), 7.48(1H, s), 7.66(1H, s), 7.9-8.1(3H, m), 8.32(2H, d).

実施例121: {7-クロロ-3-[4-(ピラゾール-3-イル)ベンゼンスルホニル]-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル}酢酸3-ピリジルアミド(化合物121)の合成:

化合物120を出発物質として、実施例25と同様の方法で{7-クロロ-3-[4-(ピラゾール-3-イル)ベンゼンスルホニル]-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル}酢酸t-ブチルエステルを得、さらに実施例29と同様の方法で{7-

クロロ-3-[4-(ピラゾール-3-イル)ベンゼンスルホニル]-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル}酢酸を得た。

続いて、実施例38と同様の方法で、200mg(0.43mmol)の3-[7-クロロ-3-{7-クロロ-3-[4-(ピラゾール-3-イル)ベンゼンスルホニル]-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル}酢酸と45mg(0.48mmol)の3-アミノピリジンから140mgの標題化合物を得た(収率60.5%)。性状：無色結晶，融点：238.5-240℃，PMR(δ ppm, DMSO-d₆)：4.87(2H, s), 6.89(1H, s), 7.3-7.4(2H, m), 7.64(1H, s), 7.8-8.3(8H, m), 8.70(1H, s), 10.54(1H, s)。

実施例122：7-クロロ-3-(ピリジン-3-スルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物122)の合成

：

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、およびピリジン-3-スルホンアミドを用い、実施例36と同様の方法で、N-(3-ピリジンスルホニル)-N'-(2-メトキシカルボニル-5-クロロフェニル)ウレアを得、さらに、1.3g(3.66mmol)のN-(3-ピリジンスルホニル)-N'-(2-カルボキシル-5-クロロフェニル)ウレアから1.1gの標題化合物を得た(収率88.3%)。性状：無色結晶，融点：>226℃(分解)，PMR(δ ppm, DMSO-d₆)：7.10(1H, s), 7.24(1H, d), 7.73(1H, t), 7.85(1H, d), 8.50(1H, d), 7.93(1H, d), 9.23(1H, s), 11.68(1H, s)。

実施例123：[7-クロロ-3-(ピリジン-3-スルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-1-イル}酢酸3-ピリジルアミド(化合物123)の合成：

化合物 1 2 2 を出発物質として、実施例 2 5 と同様の方法で〔7-クロロ-3-(ピリジン-3-スルホニル)-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸 t-ブチルエステルを得、さらに実施例 2 9 と同様の方法で〔7-クロロ-3-(ピリジン-3-スルホニル)-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸を得た。

続いて、実施例 3 8 と同様の方法で、3 0 0 m g (0. 7 6 m m o l) の〔7-クロロ-3-(ピリジン-3-スルホニル)-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン-1-イル〕酢酸と 7 8 m g (0. 8 3 m m o l) の 3-アミノピリジンから 1 2 0 m g の標題化合物を得た (収率 3 3. 6 %)。性状：無色結晶，融点：262 - 263 °C，P M R (δ ppm, DMSO - d6) : 4. 86(2H, s), 7. 36(2H, m), 7. 64(1H, s), 7. 76(1H, m), 8. 00(2H, d), 8. 29(1H, d), 8. 54(1H, d), 8. 71(1H, s), 8. 95(1H, d), 9. 26(1H, s), 10. 50(1H, s)。

実施例 1 2 4 : 3 - { [7 - クロロ - 3 - (ピリジン - 3 - スルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] アセチルアミノ } - N - エチルピリジニウムアイオダイド (化合物 1 2 4) の合成 :

実施例 5 6 と同様の方法で、1 0 0 m g (0. 2 1 m m o l) の化合物 1 2 3 から 1 0 0 m g の標題化合物を得た (収率 7 6. 2 %)。性状：無色結晶，融点：156 - 159 °C，P M R (δ ppm, DMSO - d6) : 1. 51(3H, t), 4. 64(2H, q), 4. 95(2H, s), 7. 39(1H, d), 7. 42(1H, s), 7. 77(1H, m), 8. 00(1H, d), 8. 12(1H, m), 8. 35(1H, d), 8. 53(1H, d), 8. 83(1H, d), 8. 95(1H, d), 9. 26(1H, s), 9. 42(1H, s), 11. 39(1H, s)。

実施例 1 2 5 : 7 - クロロ - 3 - (ピロール - 2 - スルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 1 2 5) の合成 :

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、およびピロール-2-スルホンアミドを用い、実施例36と同様の方法で、N-(ピロール-2-スルホニル)-N'-(2-メトキシカルボニル-5-クロロフェニル)ウレアを得、さらに、750mg (2.16mmol)のN-(ピロール-2-スルホニル)-N'-(2-カルボキシル-5-クロロフェニル)ウレアから550mgの標題化合物を得た(収率77.3%)。性状：無色結晶，融点：>280°C(分解)，PMR(δ ppm, DMSO-d₆)：7.10(1H, s), 7.24(1H, d), 7.73(1H, t), 7.85(1H, d), 8.50(1H, d), 7.93(1H, d), 9.23(1H, s), 11.68(1H, s)。

実施例126：7-クロロ-3-(4-シアノベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物126)の合成：

1. 14g (5.49mmol)の4-シアノベンゼンスルホニルイソシアネートと、943mg (5.50mmol)の2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例1と同様にして、349mgの標題化合物を得た(収率17.6%)。性状：無色結晶，融点：>250°C(分解)，PMR(δ ppm, DMSO-d₆)：7.13(1H, s), 7.24(1H, d), 7.86(1H, d), 8.16(2H, d), 8.32(2H, d), 11.9(1H, br)。

実施例127：7-クロロ-3-(2-クロロベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物127)の合成：

1. 14g (5.22mmol)の2-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、896mg (5.22mmol)の2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例1と同様にして、1.00gの標題化合物を得た(収率51.6%)。性状：無色結晶，融点：275-276°C，PMR(δ ppm, DMSO-d₆)：7.16(1H, s), 7.23(1H, d)

), 7.63–7.76(4H, m), 7.86(1H, d), 8.20(1H, d), 11.79(1H, br).

実施例 128 : 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-エチルオキシカルボニルメチル-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 128) の合成 :

1. 00 g の化合物 1 (2.70 mmol) と 359 μ l (3.24 mmol) のブromo酢酸エチルより、実施例 25 と同様にして 1.10 g の標題化合物を得た (収率 89.1%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 208 – 209 °C, PMR (δ ppm, CDCl₃) : 1.28(3H, t), 4.25(2H, q), 4.74(2H, s), 6.91(1H, s), 7.23(1H, d), 7.56(2H, d), 8.06(1H, d), 8.28(2H, d).

実施例 129 : 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-1-フェネチル-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 129) の合成 :

1. 00 g の化合物 1 (2.70 mmol) と 442 μ l の臭化フェネチル (3.24 mmol) より、実施例 25 と同様にして 1.64 mg の標題化合物を得た (収率 12.8%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 200 – 202 °C, PMR (δ ppm, CDCl₃) : 2.98(2H, t), 4.19(2H, t), 7.05(1H, s), 7.18 – 7.29(6H, m), 7.56(2H, d), 8.03(1H, d), 8.28(2H, d).

実施例 130 : 7-クロロ-3-(2,5-ジクロロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 130) の合成 :

1.12 g (4.42 mmol) の 2,5-ジクロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、882 mg (4.42 mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、1.06 g の標題化合物を得た (収率 58.6%)。性状 : 無色結晶, 融点 : 254 – 256 °C, PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.17(1H, s), 7.2

4(1H, d), 7.71(1H, d), 7.80 – 7.89(2H, m), 8.18(1H, s).

実施例 1 3 1 : 7-クロロ-3-(2, 6-ジクロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン (化合物 1 3 1) の合成 :

1. 12 g (4.42 mmol) の 2, 6-ジクロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、882 mg (4.42 mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、725 mg の標題化合物を得た (収率 40.5%)。性状：無色結晶，融点：260 – 261 °C，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.18(1H, s), 7.22(1H, br), 7.63(3H, br), 7.88(1H, d), 11.83(1H, br).

実施例 1 3 2 : 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-7-メトキシ-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン (化合物 1 3 2) の合成 :

313 mg (1.44 mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアネートと、200 mg (1.20 mmol) の 2-アミノ-4-メトキシ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、252 mg の標題化合物を得た (収率 62.8%)。性状：無色結晶，融点：205 – 206 °C，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 3.79(3H, s), 7.08(1H, d), 7.28–7.30(2H, m), 7.75(2H, d), 8.16(2H, d), 11.42(1H, br).

実施例 1 3 3 : 7-メトキシ-3-(4-メチルベンゼンスルホニル)-2, 4 (1 H, 3 H)-キナゾリンジオン (化合物 1 3 3) の合成 :

269 mg (1.36 mmol) の p-トルエンスルホニルイソシアネートと、190 mg (1.20 mmol) の 2-アミノ-4-メトキシ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、211 mg の標題化合物を得た (収率 53.5%)。性状：無色結晶，融点：228 – 231 °C，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 2.43(3H, s), 3.79(3H, s), 7.

07(1H, d), 7.29(2H, br), 7.45 – 7.54(2H, m), 8.04(2H, d), 11.37(1H, s).

実施例 134 : 7-クロロ-3-(4-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 134) の合成 :

1. 12 g (4.77 mmol) の 4-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルイソシアネートと、819 mg (4.77 mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、742 mg の標題化合物を得た (収率 40.0%). 性状 : 無色結晶, 融点 : 267 – 268 °C, PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.16(1H, s), 7.24(1H, d), 7.56(1H, t), 7.73(1H, d), 7.87(1H, d), 8.10(1H, t), 12.2(1H, br).

実施例 135 : 7-クロロ-3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 135) の合成 :

1. 14 g (5.35 mmol) の 4-メトキシベンゼンスルホニルイソシアネートと、938 mg (5.35 mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、938 mg の標題化合物を得た (収率 64.3%). 性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 3.88(3H, s), 7.12(1H, s), 7.17–7.23(3H, m), 7.85(1H, d), 8.10(2H, d), 11.68(1H, br).

実施例 136 : 7-クロロ-3-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 136) の合成 :

1. 67 g (6.67 mmol) の 4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルイソシアネートと、1.14 g (6.67 mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして

、 8 8 8 m g の標題化合物を得た（収率 3 2 . 9 %）。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），P M R（ δ ppm, DMSO-d₆）：7.13(1 H, s), 7.23(1H, d), 7.87(1H, d), 8.06(2H, d), 8.39(2H, d), 11.78(1H, br)。

実施例 1 3 7 : 3 - [4 - (2 - アリルオキシカルボニルエチルオキシ) ベンゼンスルホニル] - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 1 3 7) の合成 :

1 . 0 9 g (3 . 5 3 m m o l) の 4 - (2 - アリルオキシカルボニルエチル) ベンゼンスルホニルイソシアネートと、6 0 6 m g (3 . 5 3 m m o l) の 2 - アミノ - 4 - クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、5 0 5 m g の標題化合物を得た（収率 3 0 . 8 %）。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），P M R（ δ ppm, DMSO-d₆）：2.87(2H, t), 4.35(2H, t), 4.60(2H, d), 5.20(1H, d), 5.30(1H, d), 5.89 - 5.94(1H, m), 7.12(1H, s), 7.20(3H, t), 7.85(1H, d), 8.10(2H, d)。

実施例 1 3 8 : 3 - (4 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 1 3 8) の合成 :

1 . 7 6 g (6 . 6 0 m m o l) の 4 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニルイソシアネートと、1 . 1 3 m g (6 . 6 0 m m o l) の 2 - アミノ - 4 - クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、9 6 5 m g の標題化合物を得た（収率 3 4 . 8 %）。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），P M R（ δ ppm, DMSO-d₆）：4.87(2H, d), 5.31(1H, d), 5.43(1H, d), 6.00 - 6.11(1H, m), 7.12(1H, s), 7.22(1H, d), 7.85(1H, d), 8.23(2H, d), 8.32(2H, d), 11.69(1H, br)。

実施例 1 3 9 : 3 - [4 - (2 - アリルオキシカルボニルエチルオキシ) ベンゼンスルホニル] - 7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H)

ーキナゾリンジオン（化合物 1 3 9）の合成：

2 0 0 m g (0 . 4 3 m m o l) の化合物 1 3 7 から、実施例 6 と同様にして、1 0 5 m g の標題化合物を得た（収率 5 7 . 5 %）。融点：200 °C 以上，P M R (δ ppm, DMSO - d₆) : 2.73(2H, t), 4.30(2H, t), 7.12(1H, s), 7.20(3H, t), 7.85(1H, d), 8.10(2H, d), 12.09(1H, br).

実施例 1 4 0 : [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 4 - クロロアニリド（化合物 1 4 0）の合成：

実施例 3 8 と同様の方法で、3 0 0 m g (0 . 7 0 m m o l) の化合物 2 9 と 8 9 m g (0 . 7 0 m m o l) の 4 - クロロアニリンから 4 0 0 m g の標題化合物を定量的に得た。性状：無色結晶，融点：>200°C（分解），P M R (δ ppm, DMSO - d₆) : 4.85(2H, s), 7.36(3H, d), 7.60(3H, t), 7.79(2H, d), 7.99(1H, d), 8.19(2H, d), 10.45(1H, s).

実施例 1 4 1 : [7 - クロロ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルホニル) - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 1 - イル] 酢酸 4 - シクロヘキシルアミド（化合物 1 4 1）の合成：

実施例 3 8 と同様の方法で、3 0 0 m g (0 . 7 0 m m o l) の化合物 2 9 と 8 0 μ l (0 . 7 0 m m o l) のシクロヘキシルアミンから 3 2 4 m g の標題化合物を得た（収率 7 6 . 8 %）。性状：無色結晶，融点：>200°C（分解），P M R (δ ppm, DMSO - d₆) : 1.05 - 1.78(10H, m), 3.51 - 3.62(1H, m), 4.71(2H, s), 7.38(1H, d), 7.78 - 7.82(3H, m), 8.00(1H, d), 8.21(2H, d).

実施例 1 4 2 : 7 - クロロ - 3 - [4 - (3 - エチルオキシカルボニルプロピルオキシ) ベンゼンスルホニル] - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン（化合物 1 4 2）の合成：

763 mg (2.44 mmol) の 4-(3-エチルオキシカルボニルプロピルオキシ)ベンゼンスルホンイルイソシアネートと、418 mg (2.44 mmol) の 2-アミノ-4-クロロ安息香酸から、実施例 1 と同様にして、306 mg の標題化合物を得た (収率 27.0%)。性状：無色結晶，融点：167 - 169 °C，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 1.18(3H, s), 1.98 - 2.03(1H, m), 2.46(2H, t), 4.04 - 4.14(4H, m), 7.12(1H, s), 7.16(2H, d), 7.21(1H, d), 7.85(1H, d), 8.09(2H, d), 11.58(1H, s).

実施例 143 : 7-クロロ-3-(2-シアノベンゼンスルホンイル)-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 143) の合成 :

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸エチル、および 2-シアノベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 36 と同様の方法で、N-(2-シアノベンゼンスルホンイル)-N'-(2-エチルオキシカルボニル-5-クロロフェニル)ウレアを得、さらに、1.52 g (3.73 mmol) の N-(2-シアノベンゼンスルホンイル)-N'-(2-カルボキシル-5-クロロフェニル)ウレアから 810 mg の標題化合物を得た (収率 60.1%)。性状：無色結晶，融点：160 - 161 °C，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 3.71(3H, s), 6.61(1H, s), 6.90(1H, s), 7.12(1H, s), 7.23(1H, d), 7.72(1H, s), 7.86(1H, d), 11.59(1H, br).

実施例 144 : 7-クロロ-3-[4-(2-モルホリニルエチルオキシ)ベンゼンスルホンイル]-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 144) の合成 :

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸エチル、および 4-(2-モルホリニルエチルオキシ)ベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 36 と同様の方法で、N-(

4 - (2 - モルホリニルエチルオキシ) ベンゼンスルホニル} - N' - (2 - エチルオキシカルボニル - 5 - クロロフェニル) ウレアを得、さらに、500mg (0.98mmol) の N - {4 - (2 - モルホリニルエチルオキシ) ベンゼンスルホニル} - N' - (2 - カルボキシル - 5 - クロロフェニル) ウレアから 120mg の標題化合物を得た (収率 27.2%)。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 2.48(4H, t), 2.73(2H, t), 3.57(4H, t), 4.22(2H, t), 7.12(1H, s), 7.20(3H, t), 7.85(1H, d), 8.09(2H, d), 11.56(1H, br)。

実施例 145 : 7 - クロロ - 3 - {4 - (2 - ブロモエチルオキシ) ベンゼンスルホニル} - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (化合物 145) の合成 :

出発物質として、4 - クロロ - 2 - フェノキシカルボニルアミノ安息香酸エチル、および 4 - (2 - ブロモエチルオキシ) ベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 36 と同様の方法で、N - {4 - (2 - ブロモエチルオキシ) ベンゼンスルホニル} - N' - (2 - エチルオキシカルボニル - 5 - クロロフェニル) ウレアを得、さらに、760mg (1.50mmol) の N - {4 - (2 - ブロモエチルオキシ) ベンゼンスルホニル} - N' - (2 - カルボキシル - 5 - クロロフェニル) ウレアから 320mg の標題化合物を得た (収率 46.4%)。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 3.82(2H, t), 4.46(2H, t), 7.12(1H, s), 7.12 - 7.23(3H, m), 7.85(1H, d), 8.11(2H, d), 11.59(1H, s)。

実施例 146 : 7 - クロロ - 3 - {4 - {2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エチルオキシ} ベンゼンスルホニル} - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (化合物 146) の合成 :

出発物質として、4 - クロロ - 2 - フェノキシカルボニルアミノ

安息香酸エチル、および 4 - { 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エチルオキシ } ベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 36 と同様の方法で、N - { 4 - { 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エチルオキシ } ベンゼンスルホニル } - N' - (2 - エチルオキシカルボニル - 5 - クロロフェニル) ウレアを得、813 mg (1.39 mmol) の N - { 4 - { 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) エチルオキシ } ベンゼンスルホニル } - N' - (2 - カルボキシ - 5 - クロロフェニル) ウレアから 115 mg の標題化合物を得た (収率 15.3%) 。性状：無色結晶，融点：177 - 179 °C，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 2.65(4H, t), 2.80(2H, t), 3.13(4H, t), 4.26(2H, t), 6.75(1H, t), 6.90(2H, d), 7.12(1H, s), 7.17 - 7.22(5H, m), 7.85(1H, d), 8.10(2H, d), 11.59(1H, br)。

実施例 147 : 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 2 - シアノベンゼンスルホニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 147) の合成 :

出発物質として、4 - クロロ - 2 - フェノキシカルボニルアミノ安息香酸エチル、および 4 - クロロ - 2 - シアノベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 36 と同様の方法で、N - (4 - クロロ - 2 - シアノベンゼンスルホニル) - N' - (2 - エチルオキシカルボニル - 5 - クロロフェニル) ウレアを得、さらに、1.04 g (2.35 mmol) の

N - (4 - クロロ - 2 - シアノベンゼンスルホニル) - N' - (2 - カルボキシ - 5 - クロロフェニル) ウレアから 31 mg の標題化合物を得た (収率 3.3%) 。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解) ，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 7.32 - 7.36(2H, m), 7.99(1H, d), 8.05(1H, d), 8.38(1H, d), 8.54(1H, s), 12.16(1H, br)。

実施例 148 : 3 - (4 - アミノベンゼンスルホニル) - 7 - クロ

ロー 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 1 4 8) の合成 :

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、および4-アミノベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 3 6 と同様の方法で、N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-N'-(2-メトキシカルボニル-5-クロロフェニル)ウレアを得、さらに、470 mg (1.27 mmol) の N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-N'-(2-カルボキシー-5-クロロフェニル)ウレアから 270 mg の標題化合物を得た (収率 60.5%)。性状：無色結晶，融点：>250 °C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 6.39(2H, s), 6.63(2H, d), 7.09(1H, s), 7.22(2H, d), 7.76(2H, d), 7.83(2H, d), 11.51(1H, s).

実施例 1 4 9 : 3-(4-アセチルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 1 4 9) の合成 :

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、および4-アセチルベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 3 6 と同様の方法で、N-(4-アセチルベンゼンスルホニル)-N'-(2-メトキシカルボニル-5-クロロフェニル)ウレアを得、さらに、300 mg (0.76 mmol) の N-(4-アセチルベンゼンスルホニル)-N'-(2-カルボキシル-5-クロロフェニル)ウレアから 170 mg の標題化合物を得た (収率 59.1%)。性状：無色結晶，融点：>250 °C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 2.64(3H, s), 7.10(1H, s), 7.24(1H, q), 7.85(1H, d), 8.17(2H, d), 8.27(2H, d).

実施例 1 5 0 : 7-クロロ-3-[4-(5-テトラゾール)ベンゼンスルホニル]-2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化

化合物 1 5 0) の合成 :

出発物質として、4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、および4-(5-テトラゾール)ベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 3 6 と同様の方法で、N-[4-(5-テトラゾール)ベンゼンスルホニル]-N'-(2-メトキシカルボニル-5-クロロフェニル)ウレアを得、さらに、2.00 g (4.44 mmol) の N-[4-(5-テトラゾール)ベンゼンスルホニル]-N'-(2-カルボキシル-5-クロロフェニル)ウレアから 602 mg の標題化合物を得た (収率 33.5%)。性状：無色結晶，融点：>200 °C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO -d6) : 7.14(1H, s), 7.24(1H, d), 7.87(2H, d), 8.34(4H, q), 11.66(1H, br).

実施例 1 5 1 : 3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-7-ヒドロキシ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 1 5 1) の合成 :

15 ml の無水 THF に 423 mg (2.02 mmol) の 4-アセチル-2-アミノ安息香酸メチルエステルを溶解し、485 mg (2.23 mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアナートを加えて室温で1時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を洗浄、乾燥、濃縮して 594 mg (1.39 mmol) の対応するスルホニルウレア誘導体を得た。

続いて、実施例 3 6 と同様の方法で、594 mg (1.39 mmol) の N-(4-クロロベンゼンスルホニル)-N'-(2-メトキシカルボニル-5-ヒドロキシフェニル)ウレアから 58 mg の標題化合物を得た (収率 8.1%)。性状：無色結晶，融点：244 - 248 °C，PMR (δ ppm, DMSO -d6) : 6.99(1H, d), 7.11(1H, d), 7.20(1H, s), 7.73(2H, d), 8.16(2H, d), 9.67(1H, s), 11.29(1H, s).

実施例 1 5 2 : 7-ベンジルオキシ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 1 5 2) の合成 :

実施例 1 5 1 と同様の方法で、886 mg (3.44 mmol) の 2-アミノ 4-ベンジルオキシ安息香酸メチルエステルと、796 mg (3.44 mmol) の 4-クロロベンゼンスルホニルイソシアナートから 220 mg の標題化合物を得た (収率 9.6%)。性状: 無色結晶, 融点: 206 - 207 °C, PMR (δ ppm, CDCl₃): 5.08(2H, s), 6.93(1H, d), 7.32-7.55(9H, m), 8.27(2H, d), 8.58(1H, br).

実施例 1 5 3 : N-[(3-t-ブトキシカルボニル)-3-S-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニル]-{4-[7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル]メチル}アニリン (化合物 1 5 3) の合成 :

実施例 3 8 と同様の方法で、200 mg (0.42 mmol) の化合物 7 2 と 198 mg (0.42 mmol) の α -O-t-ブチル-N-t-ブトキシカルボニル-L-アスパラギン酸から 178 mg の標題化合物を得た (収率 56.7%)。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO-d₆): 1.43(9H, s), 1.45(9H, s), 2.83 - 2.98(2H, m), 4.41 - 4.49(1H, m), 5.16(2H, s), 6.63(1H, d), 7.03(1H, d), 7.06(1H, s), 7.15 - 7.20(4H, m), 7.50(2H, d), 8.02(2H, d).

実施例 1 5 4 : N-(β -L-アスパルティル)-{4-[7-クロロ-3-(4-クロロベンゼンスルホニル)-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-1-イル]メチル}アニリン (化合物 1 5 4) の合成 :

実施例 29 と同様の方法で、170 mg (0.23 mmol) の化合物 153 から 123 mg の標題化合物を得た (収率 91.6%)。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 2.92(2H, d), 4.27(1H, br), 5.20(2H, s), 7.06(1H, d), 7.25-7.34(4H, m), 7.53(2H, d), 7.80(2H, d), 7.98(1H, d), 8.21(2H, d), 10.26(1H, br)。

評価例 1 : キマーゼ阻害活性の測定

ヒト心臓キマーゼは、浦田らの方法 (文献既述) に従って精製し、本発明のキナゾリン誘導体に対する阻害活性の測定は、以下の様に測定した。即ち、2 M KCl を含む 20 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5) 10 μ l に精製キマーゼ 10 μ l および被検試料のジメチルスルホキシド (以下 DMSO と略す) 溶液 5 μ l を添加し、37°C で 10 分間プレインキュベーションした後、1 mM Ang I 溶液 25 μ l を添加して、37°C で 30 分間インキュベーションした。次いで、30% 酢酸 50 μ l を添加して酵素反応を停止した。同時に、被検試料溶液に代えて 5 μ l の DMSO を加えて同様に反応を行い、盲検とした。

反応終了液を Develosil ODS-5 (野村化学製, ϕ 4.6 mm \times 150 mm) を用いる高速液体クロマトグラフィーに付し、流速 2.0 ml/min で、0.05% TFA 中、10 分でアセトニトリルを 0% から 60% まで上昇させる直線濃度勾配で展開した。210 nm の吸光度でモニターし、Ang I および Ang II の標品と比較することによりピークを同定した。積分計でピーク面積を測定することにより、Ang I および Ang II を定量し、キマーゼ活性を算出した。キマーゼ阻害活性は、盲検の値を基準にして阻害率、50% 阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。

本発明のキナゾリン誘導体は全て、100 μ M の濃度でヒトキマーゼを強く阻害した。代表的な化合物について、その IC₅₀ 値を、表 I に示す。

表 1 : 化合物の酵素阻害活性 (IC_{50} , μM)

実施例 番号	キマーゼ 阻害活性	実施例 番号	キマーゼ 阻害活性	実施例 番号	キマーゼ 阻害活性
1	0.53	46	0.32	90	0.13
3	3.9	48	0.5	91	0.18
5	13.0	50	0.33	93	0.39
7	23.0	52	0.11	94	0.17
9	1.6	53	0.05	95	0.21
11	0.73	54	0.034	99	0.21
13	0.85	55	0.072	101	0.28
15	2.4	56	0.031	103	4.6
17	3.1	58	0.13	105	0.025
19	0.20	59	0.37	107	0.23
21	30.0	60	0.34	108	1.3
23	1.6	61	0.16	109	0.24
25	6.3	66	0.24	111	0.13
27	7.0	68	0.11	114	0.046
29	3.3	70	0.23	121	0.34
31	1.7	73	2.3	123	0.58
33	1.9	75	0.18	125	29
35	2.4	80	0.14	129	3.2
37	1.3	81	0.22	134	1.8
38	0.063	82	0.051	136	0.46
39	0.065	83	0.038	138	1.6
40	0.11	84	0.043	140	0.060
41	0.31	85	0.19	145	1.5
43	0.42	87	0.13	149	0.57
44	0.56	88	0.20	151	2.8

評価例 2 : カテブシン G 阻害活性の測定

2 MKClを含む20mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.5)に、 $2 \mu\text{g/ml}$ の濃度に溶解したヒト好中球由来カテブシン G (カルビオケム社製) $20 \mu\text{l}$ および被検試料のDMSO溶液 $5 \mu\text{l}$ を添加し、 37°C で10分間ブレインキュベーションした後、 1 mM Ang I 溶液 $25 \mu\text{l}$ を加えて 37°C で30分間インキュベーションした。次いで、30%酢酸を $50 \mu\text{l}$ を添加して酵素反応を停止した。同時に、被検試料溶液に代えて $5 \mu\text{l}$ のDMSOを加えて同様に反応を行い、盲検とした。反応終了液を評価例 1 と同様に高速液体クロマトグラフィーで処理してAng I およびAng IIを定量し、カテブシン G 活性を算出した。カテブシン G 阻害活性は、盲検の値を基準にして阻害率、50%阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。その結果を表IIに示す。

評価例 3 : キモトリプシン阻害活性

2 MKClを含む20mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.5) $12 \mu\text{l}$ に、 1 mM HClを含む20mM CaCl_2 水溶液に、 $8 \mu\text{g/ml}$ の濃度に溶解したウシ膵臓 α -キモトリプシン (シグマ社製, タイプII) $8 \mu\text{l}$ および被検試料のDMSO溶液 $5 \mu\text{l}$ を添加し、 37°C で10分間ブレインキュベーションした後、 1 mM Ang I 溶液 $25 \mu\text{l}$ を加えて 37°C で15分間インキュベーションした。次いで、30%酢酸を $50 \mu\text{l}$ を添加して酵素反応を停止した。同時に、被検試料溶液に代えて $5 \mu\text{l}$ のDMSOを加えて同様に反応を行い、盲検とした。反応終了液を試験例 1 と同様に高速液体クロマトグラフィーで処理してAng I およびAng IIを定量し、キモトリプシン活性を算出した。キモトリプシン阻害活性は、盲検の値を基準にして阻害率、50%阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。その結果を表IIに示す。

表II：化合物の酵素阻害活性 (IC₅₀, μ M)

実施例番号	カテプシン G 阻害活性	キモトリプシン 阻害活性
1	0.52	1.5
3	64.4	3.5
5	0.34	2.0
7	3.2	1.9
9	0.48	2.5
11	0.25	3.0
13	0.034	0.24
15	0.79	4.8
17	0.58	25.0
19	0.16	0.40
21	37.0	8.5
23	3.8	12.0
25	37.0	34.5%*
27	16.0	27.0%*
29	14.02	46.5%*
31	1.1	5.7
33	3.6	4.6
35	24.9%*	1.4
37	1.2	6.1

* : 100 μ Mでの阻害%で表示

製剤例 1 : 錠剤の製造

100.0 g の化合物 1 を、微結晶セルロース 22.5 g およびステアリン酸マグネシウム 2.5 g と混合し、単発式打錠機にて打錠して、1 錠中 200 mg の化合物 1 を含有する、直径 9 mm、重量 250 mg の錠剤を製造した。

製剤例 2 : 顆粒剤の製造

30 g の化合物 19 を、乳糖 265 g およびステアリン酸マグネシウム 5 g とよく混合し、混合物を圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して 20～50 メッシュの良好な 10% 顆粒剤を得た。

製剤例 3 : 直腸坐剤の製造

ウイテップゾール H-15 (ダイナミットノーベル社製) を加温融解し、これに化合物 19 を濃度 12.5 mg/ml になるように加えて、均一に混和し、次いでこれを直腸坐剤用金型に 2 ml ずつ注入し、冷却して、1 剤中 25 mg の化合物 19 を含有する直腸坐剤を得た。

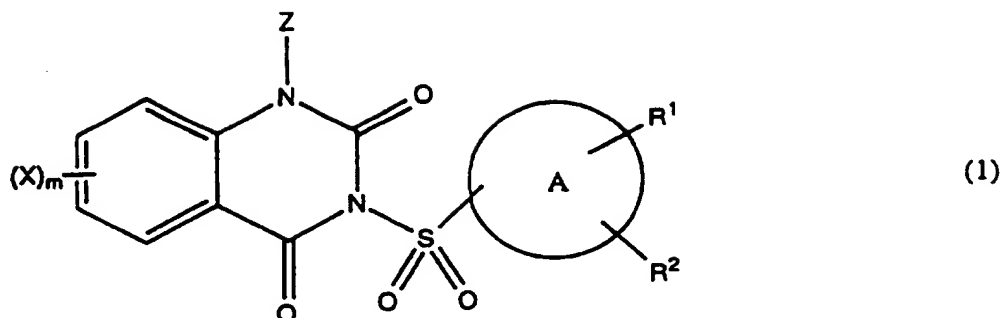
産業上の利用可能性

本発明によれば、キナゾリン誘導体およびその薬理学に許容される塩を有効成分とする医薬、キマーゼ阻害剤および Ang II 産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤並びに前記医薬として有用な新規なキナゾリン誘導体を提供することができる。ヒトにおいては、Ang I を Ang II に変換する経路が少なくとも二つ存在し、一つは ACE が関与する経路であり、他の一つはキマーゼが関与する経路である。従って、キマーゼを阻害することは、ACE 阻害剤が効果を示さない領域においても、Ang II 生産の異常昂進に起因する種々の心臓・循環器系疾患の予防・治療に繋がるものと考えられる。このような疾病の例としては、心不全、心肥大、うっ血性心疾患、高血圧症、動脈硬化、末梢循環障害、PCTA 施行後の血管再

狭窄、糖尿病性腎障害または非糖尿病性腎障害等が例示され、本発明は、従来、有効な予防・治療法の無かったこれらの疾病について、有用な予防・治療法を提供するものである。

請 - 求 の 範 囲

1. 一般式 (1) :



(式中、環 A はベンゼン環、ピリジン環、ピロール環またはピラゾール環を示し、m は、0、1 または 2 を示し、

X は水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、炭素数 7～12 のアラルキルオキシ基を示すか、または X はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

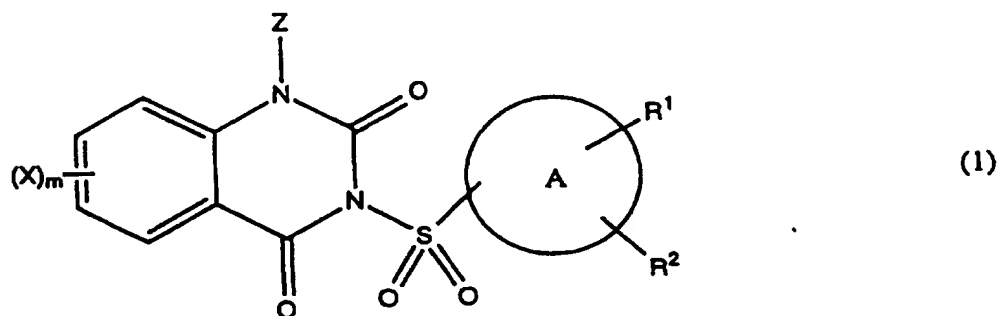
R¹ および R² は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基を示すか、または環 A がベンゼン環の場合、R¹ および R² はその置換するベンゼン環と一緒にナ

フタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

Zは、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数1～4の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1級または2級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリアルカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

2. 一般式(1) :



(式中、環Aはベンゼン環、ピリジン環、ピロール環またはピラゾール環を示し、mは、0、1または2を示し、

Xは水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基を示すか、またはXはその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

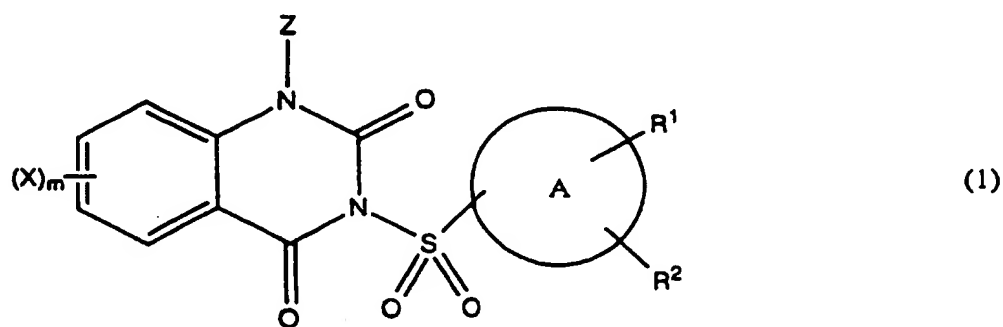
R¹ および R² は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハ

ロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基を示すか、または環 A がベンゼン環の場合、 R^1 および R^2 はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

Z は、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 2～5 のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩を有効成分とするキマーゼ阻害剤。

3. 一般式 (1) :



(式中、環 A はベンゼン環、ピリジン環、ピロール環またはピラゾール環を示し、m は、0、1 または 2 を示し、

X は水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、炭素数 7 ～ 12 のアラルキルオキシ基を示すか、または X はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

R¹ および R² は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、ホルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基を示すか、または環 A がベンゼン環の場合、R¹ および R² はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

Z は、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 2 ～ 5 のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリアルカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示す)

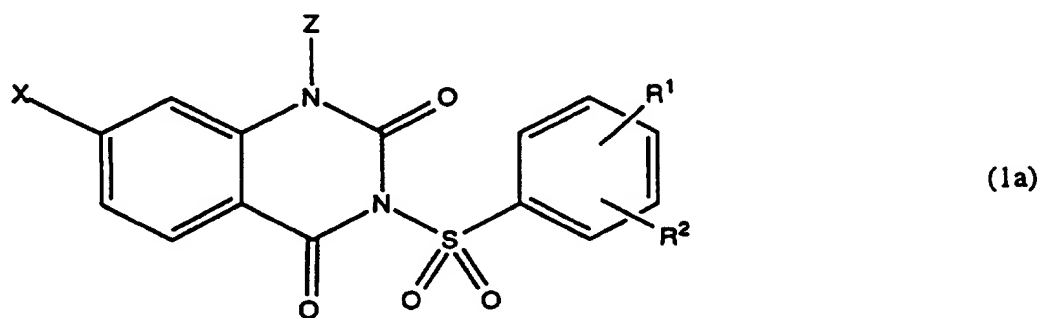
で表されるキナゾリン誘導体およびその薬理的に許容される塩を有効成分とする、アンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤。

4. アンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患が、心不全、心肥大、うっ血性心疾患、高血圧症から選ばれた心臓・循環器系疾患である、請求の範囲第3項に記載の心臓・循環器系疾患の予防・治療剤。

5. アンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患が、動脈硬化、末梢循環障害、経皮的冠状動脈形成術施行後の血管再狭窄から選ばれた心臓・循環器系疾患である、請求の範囲第3項に記載の心臓・循環器系疾患の予防・治療剤。

6. アンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患が、糖尿病性腎障害または非糖尿病性腎障害である、請求の範囲第3項に記載の心臓・循環器系疾患の予防・治療剤。

7. 一般式(1a)：



(式中、

Xは水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基を示すか、またはXはその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示

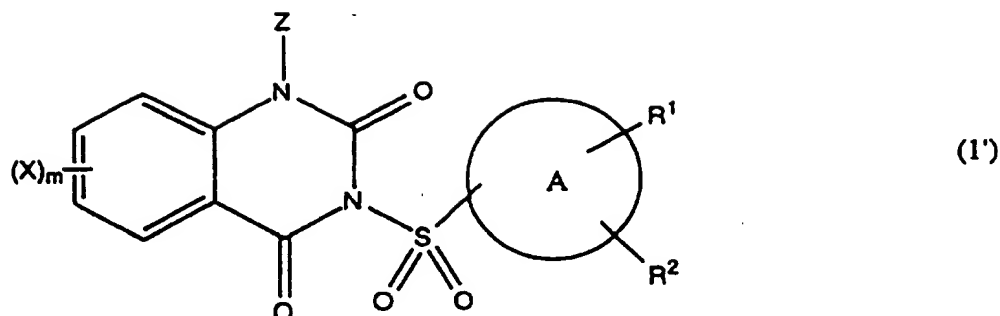
し、

R^1 および R^2 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基を示すか、または R^1 および R^2 はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

Z は、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 2～5 のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリールカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

8. 一般式 (1') :



(式中、環 A はベンゼン環、ピリジン環、ピロール環またはピラゾール環を示し、m は、0、1 または 2 を示し、

X は水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、炭素数 7～12 のアラルキルオキシ基を示すか、または X はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

R¹ および R² は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基を示すか、または R¹ および R² はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

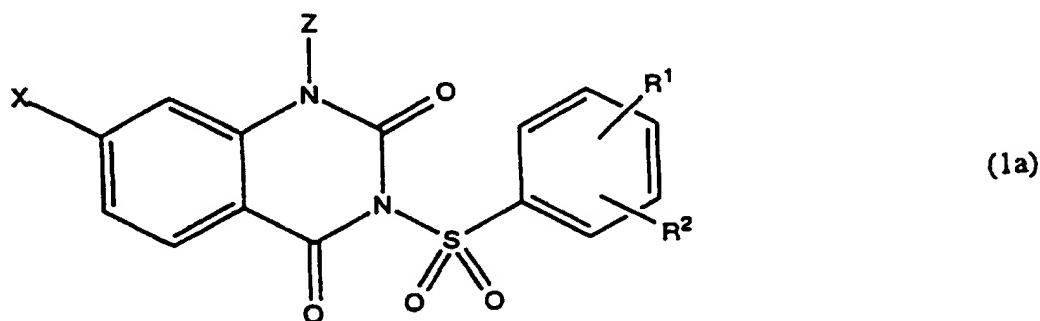
Z は、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 2～5 のアルケニル基、置換されてい

てもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリアルカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示し、

環 A がベンゼン環を示し、Z が水素原子を示し、m が 0 を示す場合、R¹ および R² は同時に水素原子を示さず、環 A がベンゼン環を示し、Z が水素原子を示し、m が 0 を示し、R¹ または R² の一方が水素原子を示す場合、R¹ または R² の他方はメチル基または塩素原子を示さず、環 A がベンゼン環を示し、Z が水素原子を示し、m が 1 を示し、R¹ および R² が同時に水素原子を示す場合、X は塩素原子を示さない。)

で表されるキナゾリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩。

9. 一般式 (1 a) :



(式中、

X は水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、炭素数 7～12 のアラルキルオキシ基を示すか、または X はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示

し、

R^1 および R^2 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、またはハロゲン原子、モルホリノ基、フェニルピペラジニル基および炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基からなる群から選ばれた 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ基を示すか、または R^1 および R^2 はその置換するベンゼン環と一緒にナフタレン環またはキノリン環を形成する基を示し、

Z は、水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 2～5 のアルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル基、炭素数 1～4 の低級アルキル基もしくはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、1 級または 2 級もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル基、置換されていてもよいアリアルカルボニルメチル基、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチル基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02830

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D239/96, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D239/96, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. Garcia Tercero, et al. "N-Arilsulfonil Ditiocarbamatos de Metilo Como Intermedios en la Sintesis de Heterociclos. Preparacion de Los Sistemas Isomeros 2-Arilsulfonilamino-3,1, 4H-Benzoxazin-4-Onas Y S-Arilsulfonyl-2,4-(1H, 3H)-Quinazolidionas", Anales de Quimica, Ser. C, (1987), 83(2), p. 247-250	1 - 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 24, 1996 (24. 12. 96)

Date of mailing of the international search report

January 14, 1997 (14. 01. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/02830

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl¹ C07D239/96, A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl¹ C07D239/96, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J. GARCIA, TERCERO, et. al. 「N-ARILSULFONIL DITIOCARBAMATOS DE METILO COMO INTERMEDIOS EN LA SINTESIS DE HETEROCICLOS. PREPARACION DE LOS SISTEMAS ISOMEROS 2-ARILSULFONILAMINO-3, 1, 4H-BENZOXAZIN-4-ONAS Y S-ARILSULFONIL-2, 4- (1H, 3H) -QUINAZOLINDIONAS», ANALES DE QUIMICA, Ser. C, (1987), 83 [2], p247-250	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
24.12.96国際調査報告の発送日
14.01.97国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号特許庁審査官 (権限のある職員)
内藤 伸一

4C 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452